

Aus dem Zentrum für Innere Medizin

VERÄNDERUNGEN DER HÄMODYNAMIK,
DER BLUTGERINNUNG,
DER NIERENFUNKTION UND DER
MORPHOLOGIE UNTER EINER
LANGZEITINFUSION VON ENDOTOXIN

Tierexperimentelle Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Claus Oppermann
aus Hörden/Harz

Gießen 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546402_0016

Aus dem Zentrum für Innere Medizin

VERÄNDERUNGEN DER HAMODYNAMIK,
DER BLUTGERINNUNG,
DER NIERENFUNKTION UND DER
MORPHOLOGIE UNTER EINER
LANGZEITINFUSION VON ENDOTOXIN

Tierexperimentelle Untersuchungen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Claus Oppermann
aus Hörden/Harz

Gießen 1974

Dekan: Professor Dr. D. Ringleb

Referent: Dozent Dr. Glaser

Korreferent: Professor Dr. Hachmeister



Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. FRAGESTELLUNG	12
III. MATERIAL UND METHODEN	14
A. Material	14
1. Versuchstiere	14
2. Reagenzien	14
B. Methoden	15
1. Allgemeine Vorbereitungen	15
2. Präparative Vorbereitungen	16
3. Blutabnahmen	17
4. Kreislaufphysiologische Messungen	18
5. Temperaturmessung	19
7. Bestimmung der Blutgase und des Blut-pH	20
8. Bestimmung der arteriellen und venösen O_2 -Sättigung und der arterio-venösen O_2 -Differenz	21
9. Gerinnungsanalytische Untersuchungen	21
10. Hämatologische Untersuchungen	22
11. Untersuchungen der Nierenfunktion	22
12. Histologische Untersuchungen	23
13. Statistische Methoden	25
IV. ERGEBNISSE	26
A. Vorversuche	26
B. Endotoxin-Ifusion	27
a) Kontrolltiere	27
b) Versuchstiere	29
1. Kreislaufphysiologische Messungen	29

	Seite
2. Sauerstoffaufnahme, arterielle O_2 -Sättigung, arterio-venöse O_2 -Differenz, Rektaltemperatur	32
3. Blutgase, Blut-pH, Hämoglobin	33
4. Gerinnungsanalytische Untersuchungen	38
5. Messungen zur Nierenfunktion	42
6. Histologische Untersuchungen	49
A. Zeichenerklärung	49
B. Befunde	65
C. Endotoxin-Infusion mit Heparintherapie	79
a) Kontrolltiere	79
b) Versuchstiere	81
1. Kreislaufphysiologische Messungen	81
2. Sauerstoffaufnahme, arterielle O_2 -Sättigung, arterio-venöse O_2 -Differenz, Rektaltemperatur	82
3. Blutgase, Blut-pH, Hämoglobin	86
4. Messungen zur Nierenfunktion	89
5. Histologische Untersuchungen	92
V. ZUSAMMENFASSENDE BESPRECHUNG	100
VI. ZUSAMMENFASSUNG	127
VII. LITERATURVERZEICHNIS	133

I. EINLEITUNG

Die Infektionskrankheiten haben heute durch den Einsatz von bakteriostatisch und bakteriozid wirkenden Pharmaka zum großen Teil ihren Schrecken verloren. Aber antibiotikaresistente Stämme, in erster Linie die von gramnegativen Bakterien, nehmen zu (1). Dadurch ist auch die Gefährdung des Menschen durch den Endotoxinschock größer geworden. Eine endotoxische Reaktion muß nicht immer von klinisch klar erkennbaren Symptomen begleitet werden. Oft kann erst nachträglich an Hand von zurückgebliebenen Organschäden ein abgelaufenes endotoxisches Geschehen diagnostiziert werden. Bei einem länger andauernden Krankheitsbild einer bakteriellen Infektion kann sich erst mit fortschreitender Erkrankung das Vollbild eines Endotoxinschocks ausbilden, der dann aber zu einem äußerst lebensbedrohlichen Zustand des Patienten führt.

Verständlicherweise nimmt heute das wissenschaftliche und klinische Interesse an dieser Symptomatik ständig zu, und das Forschen und Wissen um das Schockphänomen ist zu einem zentralen Problem in der Medizin -- besonders in der Intensivmedizin geworden. Um sich Kenntnisse über ein so komplexes Geschehen zu verschaffen, mußte man auf tierexperimentelle Versuche von Modellcharakter zurückgreifen, um auf der Suche nach Ursache

und Wirkung Fortschritte zu erzielen. Mit dem Endotoxin stand dann eine Substanz zur Verfügung, mit der unschwer im Tierexperiment ein septischer Schock nachvollzogen werden kann.

Endotoxin ist ein Bauelement der Zellwand zahlreicher gramnegativer und einiger grampositiver Bakterien. Der Aufbau des Endotoxins gramnegativer Bakterien ist komplizierter als der grampositiver, da sich die Zellwand gramnegativer Bakterien elektronenoptisch als Doppelschicht und die grampositiver Bakterien als Einfachschicht darstellt. So setzt sich das Endotoxin grampositiver Bakterien aus einfachen Aminosäuren, Zuckern und Aminosackern zusammen, während das Endotoxin gramnegativer Bakterien außer einem ähnlichen Mucokomplex einen Polysaccharid-Lipoid-Protein-Komplex enthält. Dieser kann isoliert gewonnen werden, und zeigt sich dann für die endotoxischen Eigenschaften verantwortlich (2).

Schramm gab das Molekulargewicht für das Endotoxin gramnegativer Bakterien mit $1-10 \times 10^6$ an (3). Westphal und Mitarbeiter analysierten das Endotoxin gramnegativer Bakterien (4). Sie fanden einen Komplex, der sich zu 50 % aus einem Polysaccharid, zu 15-20 % aus einem Protein und etwa zu gleichen Teilen aus dem sogenannten Lipoid A und Lipoid B zusammensetzte. Die Suche nach der toxophoren Gruppe innerhalb des Endotoxinkomplexes hat eine große Zahl von Untersuchungen hervorgerufen,

ohne allerdings eindeutige Ergebnisse zu erbringen. Dem leicht abspaltbaren Lipoid B kommt keine pathogene Wirkung zu. Westphal und Mitarbeiter versuchten die Toxizität des Coli-Endotoxins in Zusammenhang mit dessen Gehalt an Lipoid A zu bringen. Ribí et al. gewannen dagegen ein Endotoxin aus *Salmonella enteritidis*, das nur 2,2 % Fettsäure bei hoher biologischer Aktivität enthielt (5). Andere Autoren sahen in einem Antigen-Antikörper-Mechanismus die Ursache der Toxizität des Endotoxins (6). Dies schien zwar durch den Abfall des Komplements nach einer Endotoxin-Injektion bewiesen, reichte aber nicht aus, die endotoxische Wirkung allein auf eine immunologische Reaktion zurückzuführen (7). Nach neueren Untersuchungen von Galanos scheint das Lipoid A sich als das biologisch aktive Zentrum zu bestätigen, während dem Polysaccharid die Rolle eines löslichen Carriers zugewiesen wird. Freies Lipoid A, wegen seiner Wasserunlöslichkeit nicht toxisch, gewinnt eine hohe antikomplementäre Aktivität nach Komplexbildung mit einem löslichen Carrier. Warum einige Endotoxine aktiv, andere nicht aktiv sind, obgleich sie alle das Lipoid A enthalten, ist weiterhin ungeklärt (8).

Durch die Einschwemmung von Endotoxin in die Blutbahn, z.B. bei einer Bakteriämie, kann es zur Ausbildung eines septischen Schockzustandes kommen, der dann in 50-80 % der klinischen Fälle zum Tode führt (9).

Bei einer Bakteriämie mit grampositiven Bakterien, z.B. hämolysierende Streptokokken, ist in weniger als 5 %, bei einer Bakteriämie mit gramnegativen Bakterien, z.B. Colibakterien, Meningokokken, Salmonellen, Enterokokken und Klebsiellen, in 20-25 % der Fälle mit dem Auftreten eines septischen Schocks zu rechnen. Gelegentlich können auch pathogene Pilze einen Schockzustand auslösen (10). Die Bakteriämie, und damit die Voraussetzung zur Ausbildung eines septischen Schocks, tritt unter den Krankenhauspatienten in den letzten Jahren in zunehmenden Maße auf. Dies ist wohl in erster Linie durch immer wieder auftretende resistente Bakterienstämme bedingt (11). In der Gynäkologie findet sich beim septischen Abort, dem Amnioninfektsyndrom und der Pyelonephritis die größte Bereitschaft zum Auftreten eines septischen Schocks (12,13). In der Chirurgie besteht das gefährdete Patientengut hauptsächlich aus Karzinomträgern, aus Patienten mit postoperativer Peritonitis nach gutartiger Erkrankung des Abdomens und aus Patienten mit generativen Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. Besonders bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus, Lebercirrhose, Arteriosklerose und bei solchen, die mit Steroiden und Immunsuppressiva behandelt werden, kommt eine weitere Verschlechterung des Krankheitszustandes durch ein septisches Geschehen häufig hinzu (9). Escherichia coli (40%), Klebsiella

aerobacter (23%) und Proteus (14%) werden als häufigste Bakterien gefunden. Häufigster Infektionsherd ist mit 50 % der Urogenitaltrakt, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt (19%) und dem Respirationstrakt (15%) (14).

Wie vorhin schon erwähnt wurde, sind nahezu alle heute bekannten Erkenntnisse über den septischen Schock am tierexperimentellen Modell erhoben worden. Zu einem großen Teil sind diese Erkenntnisse bereits in die klinische Therapie eingegangen. Den Anstoß zu dieser umfassenden tierexperimentellen Forschung lieferten die unabhängig voneinander durchgeführten Untersuchungen von Schwartzman und Sanarelli. 1924 beschreibt Sanarelli im Rahmen ausgedehnter Experimente zur Cholerapathogenese am Kaninchen das generalisierte Schwartzman-Sanarelli-Phänomen unter der Bezeichnung "Epithalaxies". Er injizierte zunächst eine nicht tödliche Dosis Choleravibrionen intravenös. Diese erste Injektion ist in der Literatur unter der Bezeichnung "präparierende" Injektion eingegangen. 24 Stunden später verabreichte er dann eine zweite intravenöse Injektion einer sublethalen Dosis Colitoxin, die "auslösende" Injektion. Die so behandelten Kaninchen starben in einer schweren Krise mit akutem Blutdruckabfall, Leukopenie und Schleimhautnekrosen (15). Schwartzman berichtete 1928 über ein lokales hämorrhagisch-nekrotisches Phänomen nach zweimaliger Endotoxin-Injektion. In seiner Versuchsanordnung wurde 24 Stunden nach einer

subcutanen Injektion eine intravenöse Injektion vorgenommen, die an der subcutanen Injektionsstelle innerhalb von 4-5 Stunden Gewebsnekrosen mit Gefäßrupturen und ausgeprägte lokale Hämorrhagien hervorrief (16).

Dieser neuartige pathogenetische Mechanismus wurde in der folgenden Zeit von vielen Autoren in den verschiedensten Richtungen untersucht. Man spricht heute von einem generalisierten oder lokalisierten Schwartzman-Sanarelli-Phänomen. Darunter wird das Erscheinungsbild verstanden, das durch eine zweifache intravenöse Injektion einer jeweils sublethalen Dosis von Endotoxin gramnegativer Bakterien, die in einem 24stündigen Abstand gegeben werden, beim Kaninchen ausgelöst werden kann.

Es zeigte sich, daß 15 Minuten nach der präparierenden Injektion die Thrombozyten und Leukozyten im strömenden Blut abfielen, und gehäuft in der Lunge, der Leber und der Milz in aggregierter Form nachgewiesen werden konnte (17). Weiterhin kam es zu einer Verkürzung und der Gerinnungszeit und nach anfänglichem, kurzzeitigem Abfall schließlich zu einer Vermehrung des Fibrinogens (18,19,20,21). Die Serumfette stiegen für 24-36 Stunden an. Da die Serumfette und das sich in der Blutbahn befindliche Fibrin vom RES abgebaut werden, hat deren Anstieg zunächst eine Verminderung und schließlich eine Erschöpfung der Phagozytosekapazität des RES zur Folge (22). In einem geringen Maße kam es schon

jetzt zu Herdnekrosen an Lunge, Herz, Milz und Leber (23,24,25). Bis zum Beginn der zweiten Injektion erreichten die Gerinnungsfaktoren und die Thrombozyten fast ihren Ausgangswert, während das Fibrinogen darüber hinaus erhöht blieb. Der auslösenden Injektion folgte ebenfalls ein Thrombozyten- und Leukozytensturz. Die initiale Hyperkoagulabilität infolge Thrombinfreisetzung ging mit konsekutiver intravaskulärer Gerinnung in das Bild der Verbrauchskoagulopathie über (26). Die Serumfette, wiedergegeben im Cholesterin-Phospholipid-Quotienten, stiegen weiter auf das 20fache des Ausgangswertes an. Das RES, blockiert durch die oben genannten Folgen der präparierenden Injektion, und die Fibrinolyse konnten der überschießenden intravaskulären Gerinnung nicht mehr Herr werden. Das morphologische Substrat der intravaskulären Gerinnung, fibrinreiche Mikrothromben, führten durch die Mikrozirkulationsstörung in der terminalen Strombahn zu Hypoxie und Anoxie des Gewebes und zum pathologisch-anatomischen Bild von Herdnekrosen und multiplen Hämorrhagien. Die bilaterale Nierenrindennekrose, die von Thomas als pathognomonisch angegeben wurde, trat bei 50 % der Versuchstiere auf, die mindestens 5 Stunden die zweite Injektion überlebt hatten (27).

In der Folgezeit wurde das Versuchsmodell der zweimaligen Endotoxin-Injektion zu Gunsten einer einmaligen, lethalen Dosis verändert. Trotz Speziesunterschieden zeigten Primaten, Hunde, Katzen und Kaninchen

einen biphasischen Schockverlauf nach der einmaligen Injektion. Bereits 15 Sekunden nach der Endotoxin-Gabe kommt es zum Thrombozytenabfall (28). Der frühzeitig einsetzende arterielle Druckabfall ist bedingt durch eine starke Abnahme des Herzzeitvolumens infolge eines verminderten venösen Rückstroms (10). Er wird im venösen Schenkel des großen Kreislaufs und in der Lungenstrombahn durch eine Widerstandserhöhung verursacht. Verantwortlich gemacht werden dafür vasoaktive Substanzen, wie Histamin und Serotonin, die durch Degranulierung von Gewebemastzellen freigesetzt werden (29,30,31). Auch die Sauerstoffaufnahme, ein guter Parameter zur Beurteilung der Schocksituation, fällt ab (32). Etwa ein Drittel der Tiere sterben in der Frühphase am akuten Rechtsherzversagen. Der Rest der Tiere zeigt nach 15-30 Minuten mit ansteigendem venösen Rückfluß, bedingt durch die abklingende Wirkung der biogenen Amine und durch eine kompensatorische Kreislaufzentralisation, vollständige oder partielle Rückbildungstendenzen (33). In der Spätphase stehen dann intravaskuläre Gerinnungsvorgänge im Vordergrund. Durch die Freisetzung von gerinnungsfördernden Substanzen aus hypoxisch geschädigtem Gewebe und aus der Gefäßwand, durch die Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit und durch die Blockierung des RES kommt es zur Aktivierung der Blutgerinnung (31,34,35,36). Die zunächst bestehende Hyperkoagula-

bilität geht durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren in eine Hypokoagulabilität über. Fibrinreiche Mikrothromben verursachen die Verschlechterung von einer reversibel geschädigten Mikrozirkulation zu einer irreversiblen Mikrozirkulationsstörung. Die kontinuierlich abnehmende Sauerstoffaufnahme und die schließlich tödliche Sauerstoffschuld des Organismus zeigen deutlich die stark verminderte periphere Gewebedurchblutung an. Die Tiere sterben im irreversiblen Schock.

Da durch eine prophylaktische Heparin-gabe die Spätphase des Endotoxinschocks im Tierexperiment verhindert werden kann, führten Kuhn und Graeff die Heparinprophylaxe beim septischen Abort mit Erfolg in die Klinik ein (37). Bei bereits abgelaufenen intravaskulären Gerinnungsvorgängen kann nur durch eine aktive Fibrinolysetherapie, z.B. mit Streptase^R oder Fibrinolysin^R, eine Normalisierung der lebensbedrohlichen Kreislaufverhältnisse herbeigeführt werden (38). Weiterhin sollen Antibiotika in hohen Dosen und breitem Wirkungsspektrum, gegebenenfalls chirurgische Maßnahmen die Infektionsquelle beseitigen. Zusätzlich muß für eine Volumensubstitution, für eine Korrektur des Elektrolythaushaltes und für die Gabe von Herzglykosiden gesorgt werden, um der drohenden Gefahr einer Herzinsuffizienz vorzubeugen. Auch Kortikosteroide in hohen Dosen sind empfohlen worden (39,40,41). Bei einer Ventilations-

störung sollte Sauerstoff zugeführt oder sogar maschinell beatmet werden (1).

Da der zweiphasige Schockverlauf des Tierexperimentes beim septischen Schock des Menschen nicht beobachtet wurde (13), und auch die plötzliche, einmalige Einschwemmung einer so großen Endotoxinmenge unwahrscheinlich erschien, infundierte Emerson beim Hund und Beller beim Kaninchen Endotoxin zum ersten Male kontinuierlich und in kleinen Dosen (42,43). Es zeigte sich, daß sich der arterielle Blutdruck, der zentralvenöse Druck, der Puls und die Atemfrequenz erst wenige Stunden vor dem Tode änderten. Hingegen konnte durch Gerinnungsanalysen und durch histologische Untersuchungen die große Bedeutung der intravaskulären Gerinnung bei der Endotoxin-Infusion nachgewiesen werden (44). Durch die langsame Endotoxin-Infusion konnte auch erstmalig eine zuverlässige, quantitative Aussage über das Ausmaß der Nierenschädigung gemacht werden. Unter physiologischen Verhältnissen ist ungefähr ein Drittel der Glomerula von der Durchblutung ausgeschlossen. Dies bleibt auch bei einer einmaligen lethalen Endotoxin-Injektion der Fall, wenn es zu dem typischen akuten Abfall des Blutdruckes im großen Kreislauf kommt. Bei einer langsamen Endotoxin-Infusion hingegen werden auch die zunächst nicht arbeitenden Glomerula dem Kreislauf wieder angeschlossen, und somit wird eine quantitative

Auswertung der histologischen Veränderungen der Niere möglich (45). Die Niere, als besonderes Erfolgsorgan der intravaskulären Gerinnung, schien damit die Möglichkeit zu eröffnen über eine kontinuierliche Untersuchung des Urins die sich langsam ausbildende funktionelle Störung der Glomerula und der Tubuli in ihrem Ablauf näher zu beleuchten. Beller und Mitarbeiter untersuchten erstmals genauer die Urinausscheidung. Sie fanden einen biphasischen Verlauf. Einem kontinuierlichen Abfall in den ersten 5 Stunden schloß sich eine polyurische Phase an, die gegen Ende der Infusionsperiode langsam in eine oligurische Phase überging. Bei den Tieren mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung lagen die Urokinaseausscheidung, die osmolale und freie Wasserclearance signifikant tiefer als bei den Tieren ohne disseminierte intravaskuläre Gerinnung (46).

Neben der von Neuhof hervorgehobenen Bedeutung der Sauerstoffaufnahme im Endotoxinschock (32), können bei dieser Schockform weitere wichtige Größen für die Beurteilung eines Schockzustandes erarbeitet werden. Besonders geeignet scheinen die Untersuchungen am Kaninchen zu sein. Bei ihnen ist das fibrinolytische System in der Niere nur schwach vorhanden (36,47,48), und damit ist das Bild des Shwartzman-Sanarelli-Phänomens an der Niere im Tierversuch relativ gut zu reproduzieren.

II. FRAGESTELLUNG

In der nachfolgenden Arbeit wurde beim Kaninchen durch Infusion geringer Mengen von Endotoxin ein Schock= geschehen ausgelöst. Dieses Versuchsmodell, das der von Emerson und Beller beschriebenen Endotoxin-Infusion entspricht, sollte unter folgenden Gesichtspunkten durchgeführt werden, und nach Möglichkeit über folgende Fragen Aufschlüsse liefern.

1. Wie verändern sich die hämodynamischen Größen bei dem sich kontinuierlich entwickelnden Schockgeschehen und welche Bedeutung müssen ihnen während des Gesamtverlaufes zugeschrieben werden ?
2. Lassen die Sauerstoffaufnahme, die arterio-venöse O_2 -Differenz, der pO_2 und der pCO_2 Rückschlüsse auf eine Lungenfunktionsstörung zu ?
3. Wie schnell und mit welchen Veränderungen reagieren die Kerntemperatur und der pH-Wert auf die sich vermindernde Sauerstoffversorgung des Gewebes ?
4. Welchen Stellenwert haben die gerinnungsanalytischen Ergebnisse als Ausdruck der disseminierten intravaskulären Gerinnung beim Endotoxinschock ?
5. Welche Bedeutung hat die intravaskuläre Gerinnung im Endotoxinschock für die Ausbildung eines akuten Nierenversagens ?
6. Wie verhalten sich die funktionellen Veränderungen

der Niere zeitlich zum Schockgeschehen ?

7. Kann die Hemmung der Gerinnung durch Heparin und damit die Aufhebung der Mikrozyrkulationsstörung durch gefäßverlegende Thromben das Schockereignis verhindern ?
8. Korreliert die Schwere der histologischen Befunde insbesondere an Niere und Lunge mit den Veränderungen der funktionellen Größen dieser beiden Organe ?
9. Welche Kriterien des Kreislaufes, der Atmung, der Blutwerte und der Nierenfunktion scheinen am ehesten geeignet zu sein die jeweilige Schwere eines gerade ablaufenden Endotoxinschockes in ausreichendem Umfang beurteilen zu können ?

III. MATERIAL UND METHODEN

A. Material

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 126 Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von $2,4 \pm 0,3$ kg verwendet. Während des Versuches ablaufes waren die Tiere nicht narkotisiert.

2. Reagenzien

- a) Als Infusionslösung diente sterile Ringer-Lösung, die mit einem Perfusor (Fa. Braun/Melsungen) und einer Infusionsmaschine (Unita Fa. Braun/Melsungen) infundiert wurde. Das Infusionsvolumen betrug in allen Fällen 14,7 ml/h.
- b) Das Endotoxin wurde freundlicherweise von Prof. Dr. B. Urbascheck, Institut für Hygiene und med. Mikrobiologie der Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim, zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um ein Endotoxin vom Escherichia Coli-Stamm 0-55 präpariert nach Boivin.
- c) Liquemin^R (Hoffmann-La Roche AG) wurde eine Stunde vor Beginn der Endotoxin-Infusion initial in einer Dosis von 1500 E/kg injiziert,

und als Dauerinfusion in einer Dosis von 750 E/kg/h über 25 Stunden infundiert.

- d) Die Gerinnungsanalysen wurden ausschließlich mit Reagenzien der Fa. Behring AG in Marburg durchgeführt.

B. Methoden

1. Allgemeine Vorbereitungen

- a) Alle Kaninchen wurden 3-4 Tage vor dem Versuchsbeginn im klinikseigenen Tierstall bei einer Trockenstandarddiät gehalten. Wasser erhielten sie in Schalen zum freien Trinken.
- b) Nach dem Einführen des ersten Venenkatheters erhielten alle Tiere eine Ringerinfusion von 14,7 ml/h. Mit der Ringerinfusion wurde bei allen Tieren in der Regel drei Stunden vor Versuchsbeginn begonnen.
- c) Die Tiere wurden so früh wie möglich, aber wenigstens eine Stunde vor Versuchsbeginn in den Versuchskasten gesetzt, um ein steady state der Kreislaufgrößen und der Sauerstoffaufnahme zu ermöglichen.
- d) Wegen der bei den Vorversuchen beobachteten tageszeitlichen Schwankungen der Urinausscheidung wurde die Endotoxin-Infusion

einheitlich um 13⁰⁰ Uhr gestartet.

2. Präparative Vorbereitungen

Zur Präparation der Ohrgefäße wurden die Tiere in einen eigens dafür gebauten Holzkasten gesetzt. Etwa 3 cm oberhalb der Ohrwurzeln wurden die zentralen Ohrvenen und Ohrarterien nach einer lokalen Anästhesie mit 1-2 ml einer 1%igen Novocain-Lösung freipräpariert. In die Arterien wurde ein dünner Polyvinylchlorid-Katheter (0,5 mm Ø innen, 1 mm Ø außen) etwa 1 cm tief eingelegt. Über die linke Ohrvene konnte ein PVC-Katheter bis in die Nähe des rechten Vorhofs, und über die rechte Ohrvene mit Hilfe eines eigens dafür konstruierten Mandrinsystems unter ständiger Beobachtung der Druckkurven auf einem Oszillographen in den rechten Vorhof oder Ventrikel vorgeschoben werden (49). Die Hautwunde wurde anschließend vernäht und die Katheter zusätzlich außen am Ohr befestigt. Während dieser Manipulationen zeigten die Kaninchen keinerlei Schmerzreaktionen. Ein Blasenkathe- ter Gr. 12 (Fa. Rüs- ch, Rommels- hausen bei Stuttgart) und eine rektale Temperatursonde wurden in einer Kurz- narkose

mit Epontol^R (3-Methoxy-4-(N,N-diäthyl-carbonyl-methoxy)-phenylelessigsäure-propyl-ester) in 5 %iger Lösung gelegt. In der Regel genügte eine iv.-Injektion von 1-2 ml, um die Kaninchen zu relaxieren. Die Narkose=dauer betrug dabei durchschnittlich 2-3 Minuten. Wenigstens eine Stunde vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in einen aus rostfreiem Stahl gefertigten Kasten gesetzt. Dieser wurde über Wärmeaustauschschlangen mit Hilfe eines Thermostaten konstant auf 25°C gehalten.

3. Blutabnahmen

Das erste Blut wurde kurz vor dem Infusionsbeginn mit Endotoxin entnommen. Die anderen Abnahmen folgten in zweistündigem Abstand und kurz vor dem Tod der Versuchstiere. Arteriell Blut wurde nur für die Blutgas- und pH-Messung, zentral-venöses Blut neben diesen auch für sämtliche anderen Bestimmungen verwendet. Sofort nach der Blutabnahme wurden die Katheter mit 1,0 ml Ringer-Lösung freigespritzt. Während einer Abnahme wurden nicht mehr als 4,0 ml und während eines 24-stündigen Versuchs nicht mehr als 28,5 ml Blut entnommen.

4. Kreislaufphysiologische Messungen

- a) Die Blutdruckmessung in der Ohrarterie und im rechten Vorhof oder Ventrikel erfolgte kontinuierlich und simultan über Statham P23-Pressure Transducer und Hellige-Elektromanometer MA 83. Um eine Verlegung der Katheter durch Gerinnungsprodukte zu verhindern, wurde mit Hilfe einer Infusionsmaschine (Unita-Fa. Braun/Melsungen) die Katheter ständig mit Ringer-Lösung mit einem Perfusionsvolumen von 0,9 ml/h/Katheter durchspült. Bei dieser geringen Perfusionsgeschwindigkeit bestand kein Unterschied zwischen der Druckmessung mit oder ohne Gegenstromanordnung.
- b) Die Herzfrequenz wurde aus der Blutdruckkurve mit einem Frequenzintegrator (PFM - Dr. Ing. Tönnies) errechnet und alle 30 Minuten registriert.
- c) Die Atemfrequenz konnte durch die Atemschwankung des Vorhofdruckes halbstündlich ausgezählt werden.

Alle oben aufgezählten Registrierungen wurden simultan und kontinuierlich mit einem 6-Kanal-Thermoschreiber (He 19-Hellige/Freiburg) durchgeführt.

5. Temperaturmessung

Zur Temperaturmessung wurde ein Thermistorfühler mit zugehöriger Temperaturbrücke (TPM 218005-Hellige/Freiburg) benutzt. Die Messung erfolgte rektal. Die Registrierung wurde simultan und kontinuierlich mit einem 2-Kanal-Kompensationslinienschreiber (B-24-Rikadenki/Tokio) durchgeführt.

6. Messung der Sauerstoffaufnahme

Zur Messung der Sauerstoffaufnahme befand sich das Versuchstier in einem verschlossenen, gleichmäßig temperierten Metallkasten. Mit Hilfe einer Membranpumpe wurde atmosphärische Luft durch den Versuchskasten gesaugt. Das Durchströmungsvolumen hielt ein Gas-Flowmeter (Rota/Oefflingen) konstant bei 1,5 l/min. Die Sauerstoffdifferenz (Vol %) zwischen der frei in den Kasten einströmenden atmosphärischen Luft und der aus dem Kasten abgesaugten Luft wurde mit einem O₂-Analysator (Doppel-Oxytest-Hartmann und Braun AG/Ffm) bestimmt und auf einem Kompensationsschreiber (B-24-Rikadenki/Tokio) kontinuierlich registriert (49). Die Sauerstoffaufnahme in ml O₂ ergibt sich aus dem Produkt der O₂-Differenz

in Vol % und dem Durchzugsvolumen von atmosphärischer Luft. Da die Sauerstoffaufnahme von Versuchstieren im Ruhezustand wesentlich von der Thermoregulation abhängig ist (50,51,52), wurde in Vorversuchen das Optimum der Umgebungstemperatur für die Versuchstiere bestimmt. Die Indifferenztemperatur der bei den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Kaninchen lag bei 25°C. Bei dieser Umgebungstemperatur war die Sauerstoffaufnahme am niedrigsten. Eine Erhöhung der Temperatur im Versuchstierkasten führte zum Hecheln der Tiere, eine Temperaturerniedrigung zu vermehrter Körperbewegung. Der Sauerstoffverbrauch stieg in beiden Fällen infolge vermehrter Muskelaktivität an. Die vorliegenden Untersuchungen wurden daher bei einer konstanten Temperatur des Versuchskasten von 25°C durchgeführt.

7. Bestimmung der Blutgase und des Blut-pH

Die Blutgase und der Blut-pH wurden mit Elektroden nach Gleichmann und Lübbers (53) und mit dem Combitest Mark II (Godard/Bilthoven/Holland) gemessen. Das Blut wurde gleichzeitig aus der Ohrarterie und aus dem

rechten Ventrikel entnommen, in heparisierte Glaskapillaren (Fa. Radiometer Copenhagen) gefüllt und sofort in einer Doppelmessung bestimmt.

8. Bestimmung der arteriellen und venösen

O₂-Sättigung und der arterio-venösen O₂-Differenz

a) Die arterielle und venöse O₂-Sättigung

wurde ausgehend vom Sauerstoffpartialdruck und pH-Wert im arteriellen und venösen Blut aus den Sauerstoffdissoziationskurven für Kaninchen nach Bartels und Harms bestimmt (54).

b) Die arterio-venöse O₂-Differenz wurde

rechnerisch mit der Formel

$$AVD = \frac{Hb \times 1,34 \times S \text{ art.}\%}{100} - \frac{Hb \times 1,34 \times S \text{ ven.}\%}{100}$$

bestimmt. (S = Sättigung)

9. Gerinnungsanalytische Untersuchungen

a) Die Thrombelastographie wurde mit dem Thrombelastographen nach Hartert durchgeführt (55).

b) Die Fibrinogenbestimmung erfolgte nach der Tyrosinmethode nach Ratnoff und Menzie (56).

c) Faktor II und Faktor V wurden nach der Methode von Koller und Mitarb. bestimmt (57).

Die Ausgangswerte der Faktoren II und V und des Fibrinogens wurden gleich 100 % gesetzt. Alle folgenden Werte wurden auf diesen Ausgangswert bezogen.

- d) Die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) wurde mittels konfektionierter Testbestecke der Firma Behring AG/Marburg durchgeführt. Für jede verwandte Charge wurde eine Eichkurve für den jeweiligen Test mit einem Kaninchenmischplasma von 5 bis 8 Tieren hergestellt.

10. Hämatologische Untersuchungen

Das Hämoglobin wurde nach der Hämoglobincyanit-Methode von Betke und Savelsberg bestimmt (58).

11. Untersuchungen zur Nierenfunktion

- a) Die Urinausscheidung wurde über einen in die Blase eingeführten Dauerkatheter kontinuierlich gesammelt und in stündlichen Portionen gemessen.
- b) Die Kreatininkonzentration im Serum und im Urin wurde im Autoanalyser der Firma Technikon gemessen.
- c) Die Kreatinin-Clearance wurde nach der

üblichen Formel aus der Kreatinin-Konzentration im Harn, der Kreatinin-Konzentration im Blut und dem Harnvolumen/min errechnet und der Wert auf 100 g Körpergewicht der Versuchstiere bezogen.

- d) Die Natrium-Konzentration im Serum und im Urin wurde mit der flammenphotometrischen Methode nach einer 200fachen Verdünnung mit Aqua bidest. im Flammenphotometer (Eppendorf) bestimmt.
- e) Die absolute Natrium-Ausscheidung angegeben in mval/min errechnete sich aus der Natrium-Konzentration im Urin pro Zeiteinheit (min).

$$\text{Natrium (mval/min)} = \frac{\text{Na (mval/l)} \times \text{Urin (ml)}}{1000 \times \text{Minuten}}$$

- f) Die Berechnung der prozentualen Natrium-Rückresorption wurde nach der Formel

$$\text{Natrium \%} = \frac{\text{Na-Urin} \times \text{Kreat.-Serum}}{\text{Na-Serum} \times \text{Kreat.-Urin}} \times 100$$

vorgenommen.

12. Histologische Untersuchungen

Die Versuchstiere wurden unmittelbar nach dem Tode sezziert. Herz, Lunge, Milz, Leber, Niere, Nebenniere und Duodenum wurden entnommen, makroskopisch beurteilt, und in 10 %igem Formalin (Eli Lilly) fixiert. Später wurden

alle entnommenen Gewebe mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt, und an den Nieren- und Lungen= schnitten zusätzlich die PAS-Reaktion durch= geführt. Lichtmikroskopisch wurden Lunge, Niere, Nebenniere, Duodenum und Leber unter= sucht und die erhobenen Befunde quantitativ ausgewertet.

Die Lunge wurde in kollabiertem und nicht kollabiertem Zustand fixiert. Um die nicht kollabierte Lungenhälfte zu erhalten, wurde zunächst die Trachea unterhalb des Kehlkopfes abgeklemmt. Sofort nach der Er= öffnung des Brustkorbes wurde der Hauptbronchus der entsprechenden Lungenhälfte unterbunden, um das Entweichen der Luft zu verhindern. Zur histologischen Beurteilung der Lunge lagen demnach vier Schnitte vor.

Zur histologischen Beurteilung der Niere wurden jeweils 50 Glomerula herange= zogen. Der prozentuale Anteil der thrombo= sierten Glomerula wurde ausgezählt und der Anteil der thrombosierten Schlingen der Einzelglomerula abgeschätzt. Die Tubuli wurden in 10 Gesichtsfeldern an verschiedenen Stellen des Nierenschnittes untersucht. Der prozentuale Anteil der nekrotischen Tubuli

konnte auf diese Weise recht genau geschätzt werden.

Zur graphischen Darstellung wurden die histologischen Befunde der Niere in sechs verschiedene Schweregrade unterteilt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde der Versuchszeitraum der Versuchstiere mit alleiniger Endotoxin-Infusion in vierstündigen Zeitperioden in allen histologischen Tabellen zusammengefaßt. Diese zeitliche Einteilung des Versuchszeitraumes war bei den Versuchstieren mit Endotoxin-Infusion und prophylaktischer Heparin-Infusion bei den histologischen Tabellen nicht mehr nötig. Auf Grund der Anzahl der Versuche konnten die erhobenen Befunde in den Tabellen 9, 13, 14 und 15 direkt dem entsprechenden Versuch zugeteilt werden.

13. Statistische Methoden

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet. Zur Beurteilung der Signifikanz des Unterschiedes zweier Mittelwerte M und M^* diente der T-Test nach STUDENT. Die Signifikanzberechnung der Überlebenszeit der Versuchsgruppen erfolgte nach dem Wilcoxon-Test (59).

IV. ERGEBNISSE

A. Vorversuche

1. In den Vorversuchen wurde eine für den Versuchsablauf günstige Endotoxin-Dosierung ausgetestet. Hierbei wurde versucht einen protrahiert verlaufenden Schock auszulösen. An 32 Kaninchen wurden verschiedene Endotoxin-Dosierungen erprobt. Die besten Ergebnisse fanden sich schließlich bei einer Dosierung von 10 µg/kg/h, die über 10 Stunden infundiert wurde. Diese Art der Endotoxin-Gabe wurde bei allen Versuchen eingehalten.
2. Um eine möglichst physiologische Infusionsmenge zu verabreichen, wurden vier Kaninchen eine Schale mit Wasser zum freien Trinken vorgesetzt. Die Verdunstungsmenge aus einem Vergleichsgefäß im gleichen Raum wurde dabei berücksichtigt. Die durchschnittliche Trinkmenge betrug $15,3 \pm 4,8$ ml/h. Die stündliche Infusionsmenge wurde daraufhin auf 12,0 ml/h festgesetzt. Durch das ständige Freispülen der Katheter durch das Gegenstromsystem kamen weitere 2,7 ml/h hinzu, sodaß insgesamt eine Flüssigkeitsmenge von 14,7 ml/h den Kaninchen infundiert wurde.

B. Endotoxin-Infusion

a) Kontrolltiere

Die Kontrolluntersuchungen wurden an 14 Kaninchen vorgenommen. Die Tiere wurden unter den gleichen Verhältnissen gehalten wie die Endotoxin-Versuchstiere. Ihnen wurden 14,7 ml/h Ringer-Lösung infundiert. Alle Blutabnahmen wurden in den gleichen Zeitabständen und in gleichen Mengen wie bei den Endotoxin-Versuchstieren abgenommen. Es zeigte sich bei dieser Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangs- und den Endwerten bei allen durchgeführten Messungen. Ebenso konnte bei den histologischen Untersuchungen kein Hinweis auf eine schockspezifische Veränderung der Organe gefunden werden.

Zusätzlich wurde bei 28 Kaninchen die Urinausscheidung mit Hilfe eines Dauerkatheters stündlich gemessen. Um gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden bei diesen Tieren die gleichen präparativen Vorbereitungen, die gleichen Blutabnahmen und die gleichen Infusionen allerdings ohne Endotoxin wie bei den Endotoxin-Versuchs-

tieren vorgenommen. Bei 13 Kaninchen wurde die Kreatinin-Clearance, die absolute Natrium-Ausscheidung und die prozentuale Natrium-Rückresorption bestimmt.

1. Die Urinausscheidung wies bei fast allen Kaninchen einen tageszeitlichen Anstieg auf, der sein Maximum um 17 h mit $15,0 \pm 9,6 \text{ } \mu\text{l/min/100g}$ ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert um 13 h von $8,0 \pm 5,9 \text{ } \mu\text{l/min/100g}$ hatte. Nur fünf Tiere ließen dieses Maximum nicht erkennen. Sie hatten eine gleichbleibend niedrige Urinausscheidung von $5-6 \text{ } \mu\text{l/min/100g}$.
2. Die absolute Natrium-Ausscheidung hielt sich im Bereich zwischen 20 mval/min und 30 mval/min bei einem Mittelwert von $26,5 \pm 3,1 \text{ mval/min}$ auf.
3. Die prozentuale Natrium-Rückresorption bewegte sich zwischen $98,5 \%$ und $99,0 \%$.
4. Die Kreatinin-Clearance pro $100 \text{ g Körpergewicht}$ lag anfangs bei $0,6 \text{ mg\%}$. Sie stieg dann leicht an, und blieb konstant zwischen $0,7 - 0,8 \text{ mg\%}$ während der ganzen Versuchsdauer.

b) Versuchstiere

42 Kaninchen erhielten eine 10-stündige Endotoxin-Infusion von $10 \mu\text{g/kg/h}$. Davon starben 27 Tiere innerhalb der Infusionsperiode mit Endotoxin. Weitere 13 Tiere starben bis zur 21. Stunde nach Versuchsbeginn, während bei Versuchsende 24 Stunden nach dem Start der Endotoxin-Infusion noch 2 Versuchstiere lebten.

1. Kreislaufphysiologische Messungen

aa) Arterieller Blutdruck

Bei Versuchsbeginn lag der arterielle Blutdruck bei $75,2 \pm 14,8 \text{ mmHg}$. Er zeigte in den ersten drei Stunden des Versuchsablaufes einen leichten Abfall. Zwei Stunden vor dem Tode überschritt er das erste Mal seinen Ausgangswert, und war eine halbe Stunde vor dem Tode mit $89,9 \pm 21,2 \text{ mmHg}$ signifikant erhöht ($p < 0,005$). Erst 15 Minuten vor dem Tode kam es zu einem plötzlichen Blutdrucksturz. (Abb. 1)

bb) Zentral-venöser Druck

Der zentral-venöse Druck, Ausgangswert $+ 2,9 \pm 3,7 \text{ mmHg}$, stieg in der frühen Versuchsphase

leicht an. Nach zwei Stunden sank er wieder etwas ab, blieb aber sonst völlig unauffällig. (Abb. 1)

cc) Herzfrequenz

Die Herzfrequenz stieg 1,5 Stunden nach Versuchsbeginn mit $271,4 \pm 34,8$ Schlägen/min gegenüber dem Ausgangswert um 13 h von $244,9 \pm 56$ Schlägen/min stark an ($p < 0,05$). Im folgenden Verlauf sank sie ständig ab. Zwei Stunden vor dem Tode der Versuchstiere war sie mit $215,3 \pm 46$ Schlägen/min signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Eine viertel Stunde vor dem Tode konnten nur noch $160 \pm 71,8$ Schläge/min gezählt werden ($p < 0,005$). (Abb. 1)

dd) Atemfrequenz

Die Atemfrequenz blieb in den ersten Stunden des Versuchsablaufes unverändert (Ausgangswert = $103,6 \pm 24,3$ Atemzüge/min). Erst in den letzten Stunden verringerte sich die Atemfrequenz, und war eine viertel Stunde vor dem Tode mit $87,7 \pm 27,6$ Atemzüge/min signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). (Abb. 1)

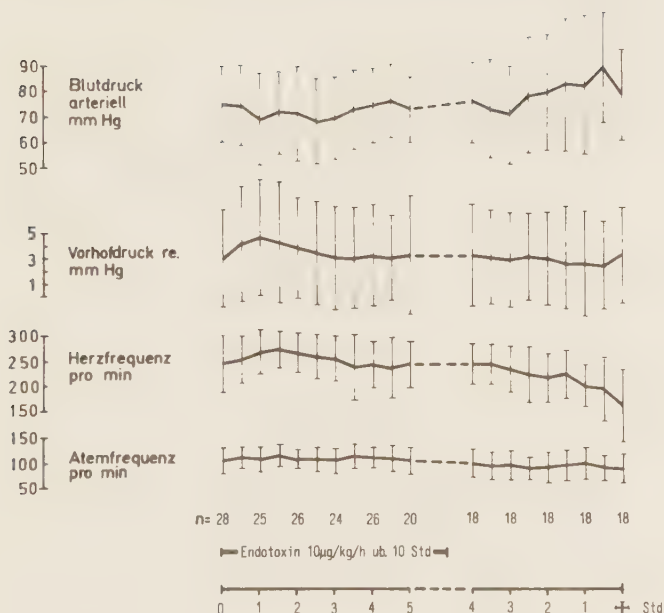


Abb. 1
Mittelwerte von arteriellem Blutdruck, rechtem Vorhofdruck, Herzfrequenz und Atemfrequenz während der Endotoxin-Infusion. Auf der Abzisse wurden die ersten 5 Stunden vom Versuchsbeginn an dargestellt und wegen der stark unterschiedlichen Dauer des Experimentes im Einzelfall die 4 letzten Stunden vor dem Tode eingetragen. Geringer Abfall des arteriellen Druckes, leichter Anstieg des zentral-venösen Druckes und der Herzfrequenz, sowie unveränderte Atemfrequenz in der Initialphase. Zunehmender Anstieg des arteriellen Druckes und Abfall der Herzfrequenz in der späten Versuchsphase. Keine Änderung des rechten Vorhofdruckes und der Atemfrequenz.

2. Sauerstoffaufnahme, arterielle Sauerstoffsättigung, arterio-venöse Sauerstoff-Differenz, Rektaltemperatur

aa) Sauerstoffaufnahme

Die Sauerstoffaufnahme fiel von $13,54 \pm 1,95$ ml/kg/min 2,5 Stunden nach dem Beginn der Endotoxin-Infusion auf $12,45 \pm 1,75$ ml/kg/min ($p < 0,05$) und weiter bis auf $5,42 \pm 2,50$ ml/kg/min ($p < 0,0005$) beim Tode der Versuchstiere ab. (Abb. 2)

bb) Arterielle Sauerstoffsättigung

Die arterielle Sauerstoffsättigung zeigte gegenüber der Sauerstoffaufnahme einen um eine bis zwei Stunden verzögerten Abfall. Zu Versuchsbeginn betrug die Sättigung $97,3 \pm 1,4$ %. Nach vier Stunden hatte sie $93,7 \pm 8,7$ % ($p < 0,05$) erreicht und lag bei Versuchsende mit $72,9 \pm 16,8$ % ($p < 0,0005$) deutlich unter dem Ausgangswert. (Abb. 2)

cc) Arterio-venöse Sauerstoff-Differenz

Die arterio-venöse Sauerstoff-Differenz stieg durch den leichten Abfall der arteriellen O_2 -Sättigungswerte und einem demgegenüber starken Abfall der zentral-venösen O_2 -Werte

mit zunehmender Versuchsdauer an. Die arterio-venöse O_2 -Differenz lag anfangs bei $3,89 \pm 1,13$ Vol % und stieg nach fünfstündigem Versuchsverlauf auf $4,98 \pm 1,14$ Vol % an ($p < 0,01$). Eine viertel Stunde vor dem Tode wurde ein Wert von $6,01 \pm 1,50$ Vol % erreicht ($p < 0,005$). (Abb. 2)

dd) Rektaltemperatur

Die Ausgangstemperatur um 13 h betrug $40,6 \pm 0,73$ °C. Während der ersten 2,5 Stunden blieb sie fast unverändert. Dann begann sie allerdings fast konstant im Mittel um $0,3$ °C in der Stunde abzufallen. Nach drei Stunden hatte sie $40,07 \pm 1,06$ °C ($p < 0,05$) und bei dem Tode $37,34 \pm 1,86$ °C erreicht ($p < 0,0005$). (Abb. 2)

3. Blutgase, Blut-pH, Hämoglobin

aa) Arterieller P_{O_2}

Der arterielle P_{O_2} fiel von $84,69 \pm 7,62$ mmHg bei Beginn der Endotoxin-Infusion auf $76,93 \pm 20,57$ mmHg bei Versuchsende ab. Dieser Abfall, der im Wesentlichen in der letzten

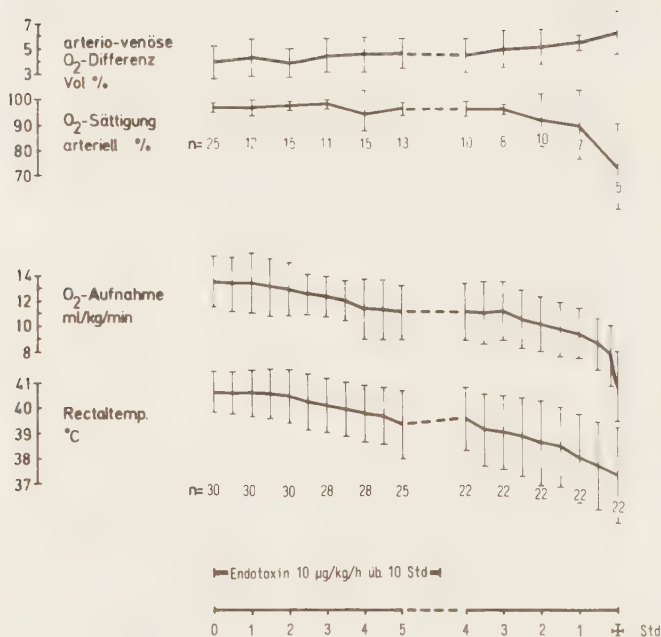


Abb. 2

Verhalten der arterio-venösen O₂-Differenz, der arteriellen Sauerstoffsättigung, der Sauerstoffaufnahme und der Rektaltemperatur während der Endotoxin-Infusion. Nahezu paralleler Verlauf von arterieller Sauerstoffsättigung, Sauerstoffaufnahme und Rektaltemperatur mit zunehmendem Abfall gegen Versuchsende. Langsame Zunahme der arterio-venösen O₂-Differenz.

Stunde vor dem Tode erfolgte, war nicht
signifikant. (Abb. 3)

bb) Venöser P_{O_2}

Der venöse P_{O_2} hingegen zeigte sich bei einem
Ausgangswert von $38,24 \pm 5,22$ mmHg bereits
nach vier Stunden Versuchsdauer mit $34,57$
 $\pm 2,93$ mmHg stark vermindert ($p < 0,01$).
Bei weiterem Abfall erreichte er beim Tode
einen Wert von $23,62 \pm 5,1$ mmHg ($p < 0,0005$).
(Abb. 3)

cc) Arterieller P_{CO_2}

Der arterielle P_{CO_2} hatte einen Ausgangswert
von $22,85 \pm 4,01$ mmHg. Er verlief bis eine
Stunde vor dem Tode völlig gleichbleibend.
Dann stieg er aber steil an und erreichte beim
Tode mit $31,68 \pm 14,75$ mmHg einen hochsignifi-
kanten Wert ($p < 0,0005$). (Abb. 3)

dd) Venöser P_{CO_2}

Der venöse P_{CO_2} , Ausgangswert $28,47 \pm 4,84$ mmHg,
veränderte sich ebenfalls erst sehr spät. Zu
Beginn der letzten Stunde stieg er steil auf
 $41,07 \pm 14,38$ mmHg ($p < 0,0005$) an und hatte
beim Tode der Versuchstiere $55,45 \pm 17,39$ mmHg
erreicht ($p < 0,0005$). (Abb. 3)

ee) Arterieller pH

Der arterielle pH fiel von einem Ausgangswert von $7,47 \pm 0,06$ ständig ab. Nach vier Stunden war der Abfall zum ersten Male mit $7,39 \pm 0,15$ signifikant ($p < 0,01$). Der letzte Meßwert lag mit $7,04 \pm 0,11$ im stark saueren Bereich ($p < 0,0005$). (Abb. 3)

ff) Venöser pH

Die Verlaufskurve des zentral-venösen pH verhielt sich wie die des arteriellen pH. Der Ausgangswert, $7,42 \pm 0,05$, hatte sich nach vier Stunden auf $7,33 \pm 0,14$ ($p < 0,005$) vermindert und war beim Tode der Versuchstiere sogar auf $6,90 \pm 0,14$ abgesunken ($p < 0,0005$). (Abb. 3)

gg) Hämoglobin

Der Hämoglobinwert, Ausgangswert $9,64 \pm 1,10$ g%, sank während der ganzen Versuchsdauer kontinuierlich ab. Er war nach vier Stunden auf $8,21 \pm 0,86$ g% ($p < 0,0005$) abgesunken und erreichte beim Tode einen Wert von $8,16 \pm 1,28$ g% ($p < 0,0005$). (Abb. 3)

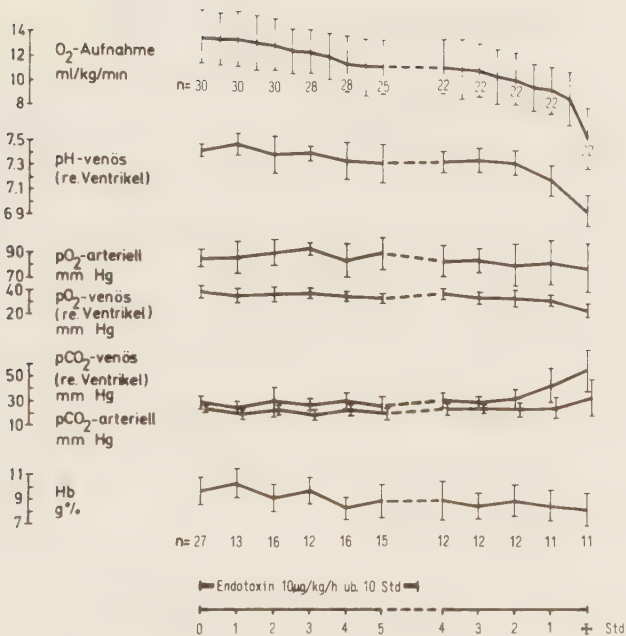


Abb. 3

Verhalten der Blutgase, des zentral-venösen pH und des Hämoglobins während der Endotoxin-Infusion.

Die Kurve der Sauerstoffaufnahme, als einem wichtigem Parameter, wurde nochmals aufgezogen, um einen Vergleich mit den anderen Kurven zu erleichtern.

Kontinuierlicher Abfall der Sauerstoffaufnahme. Initiale Alkalose und parallel zur Sauerstoffaufnahme sich langsam entwickelnde Azidose. Nahezu unveränderte Blutgase mit erst präfinalem Abfall bzw. Anstieg. Geringe Erniedrigung des Hämoglobins.

4. Gerinnungsanalytische Untersuchungen

aa) Partielle Prothrombinzeit (PTT)

Die partielle Prothrombinzeit, der Ausgangswert betrug $30,45 \pm 5,53$ sec, nahm während des Versuchsverlaufes kontinuierlich zu. Sie hatte bereits zwei Stunden nach Infusionsbeginn mit $35,78 \pm 11,68$ sec ($p < 0,01$) einen signifikanten Wert erreicht und war beim Tode der Versuchstiere mit $74,80 \pm 7,63$ sec ($p < 0,0005$) stark verlängert. (Abb. 4)

bb) Fibrinogen

Das Fibrinogen, der Ausgangswert wurde gleich 100 % gesetzt, war nach zweistündiger Endotoxin-Infusion deutlich auf $75,83 \pm 17,51$ % ($p < 0,0005$) abgefallen. Fünfzehn Minuten vor dem Tode konnten nur noch $69,28 \pm 20,79$ % ($p < 0,0005$) des Ausgangswertes gemessen werden. (Abb. 4)

cc) Faktor II

Der Faktor II, der Ausgangswert wurde gleich 100 % gesetzt, zeigte nach zwei Stunden einen deutlichen, aber nicht signifikanten Anstieg seiner Aktivität. In der Folgezeit nahm die

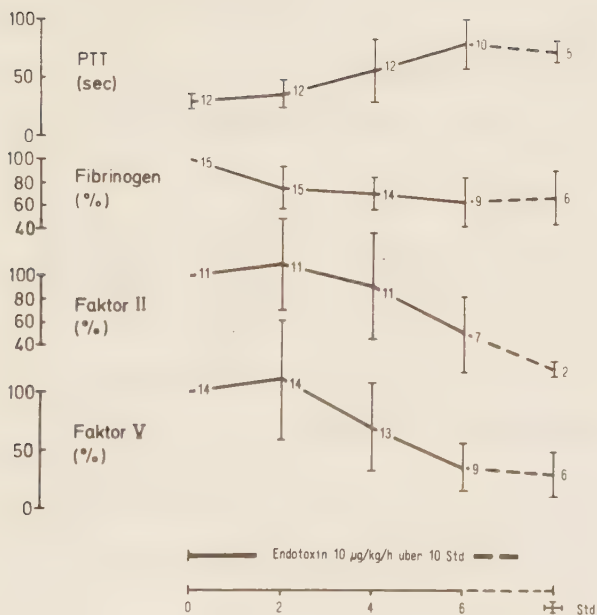


Abb. 4

Verhalten der partiellen Prothrombinzeit, des Faktors II, des Faktors V und des Fibrinogens während der Endotoxin-Infusion. Die letzte Messung wurde kurz vor dem Tode der Versuchstiere durchgeführt. Die Anzahl der Messungen ist im Kurvenverlauf angegeben.

Verlängerung der partiellen Prothrombinzeit; initialer Anstieg der Aktivität der Faktoren II und V mit anschließendem steilen Abfall; Abfall des Fibrinogens.

Aktivität ständig ab. Nach sechs Stunden lag sie bei $51,69 \pm 32,39 \%$ ($p < 0,0005$) und kurz vor dem Tode bei $19,89 \pm 4,27 \%$ ($p < 0,0005$) des Ausgangswertes. (Abb. 4)

dd) Faktor V

Der Faktor V verhielt sich ähnlich dem Faktor II. Nach zwei Stunden wurde ein deutlicher Anstieg gemessen, der von einem ständigem Verlust an Aktivität gefolgt war. Dieser Abfall war schon nach vier Stunden mit $68,84 \pm 36,70 \%$ ($p < 0,005$) signifikant. Beim Tode betrug die Aktivität des Faktors V nur noch $29,63 \pm 17,76 \%$ ($p < 0,0005$). (Abb. 4)

ee) Thrombelastogramm

Jede der drei TEG-Größen war zwei Stunden nach Beginn der Endotoxin-Infusion signifikant verändert.

r-Zeit:

Ausgangswert	=	$8,85 \pm 2,87$ min
nach zwei Stunden	=	$14,57 \pm 5,21$ min
		($p < 0,005$)
viertel Stunde vor Tod	=	$23,78 \pm 11,71$ min
		($p < 0,0005$)

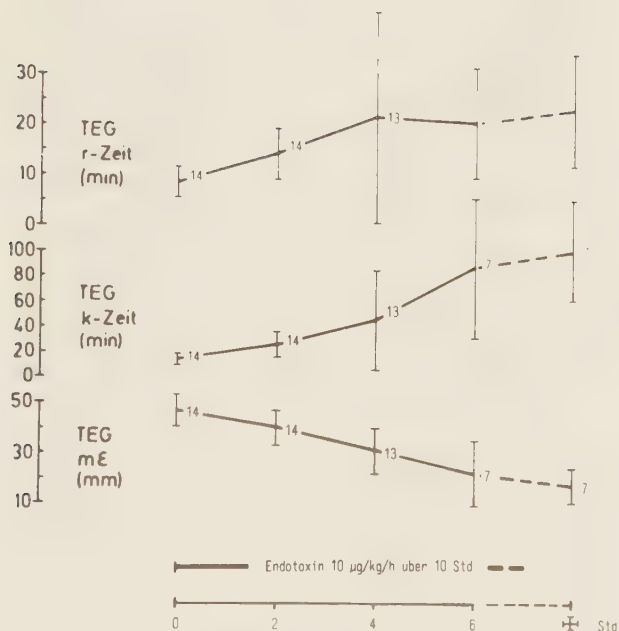


Abb. 5
Verhalten des Thrombelastogramms während der Endotoxin-Infusion. Die letzte Messung wurde eine viertel Stunde vor dem Tode der Versuchstiere durchgeführt. Die Anzahl der Messungen ist im Kurvenverlauf angegeben. Verlängerung der r-Zeit und der k-Zeit; zunehmende Verschmälerung der maximalen Amplitude.

k-Zeit:

Ausgangswert	=	$14,46 \pm 4,38$ min
nach zwei Stunden	=	$25,78 \pm 9,76$ min
		($p < 0,0005$)
viertel Stunde vor Tod	=	$101,21 \pm 37,78$ min
		($p < 0,0005$)

mE:

Ausgangswert	=	$47,14 \pm 6,55$ mm
nach zwei Stunden	=	$40,00 \pm 6,98$ mm
		($p < 0,005$)
viertel Stunde vor Tod	=	$17,14 \pm 6,46$ mm
		($p < 0,0005$)

(Abb. 5)

5. Messungen zur Nierenfunktion

aa) Urinausscheidung

Die mit Endotoxin behandelten Kaninchen zeigten in ihrer Urinausscheidung ein unterschiedliches Verhalten. Die Mehrzahl der Tiere reagierte mit einem sofort nach Start der Endotoxin-Infusion einsetzendem Anstieg der Urinausscheidung. Diese lag bereits nach einer Stunde mit $14,49 \pm 10,48 \mu\text{l}/100\text{g}/\text{min}$ gegenüber dem gleichen tageszeitlichen Wert der Kontrollgruppe signifikant höher ($p < 0,05$).

Nach drei Stunden erreichte die Urinausscheidung ihr Maximum mit $26,09 \pm 12,91 \mu\text{l}/100\text{g}/\text{min}$. Dieser Wert ist gegenüber den tageszeitlich gleichen Werten der Kontrollgruppe hoch signifikant ($p < 0,0005$). Nach fünf Stunden war die Urinausscheidung wieder in den Normbereich abgefallen. Erst in der zehnten Stunde fiel sie unter den entsprechenden tageszeitlichen Wert der unbehandelten Kontrollgruppe ab und betrug dann $2,59 \pm 0,60 \mu\text{l}/100\text{g}/\text{min}$ ($p < 0,05$).

Bei acht Kaninchen wurde dagegen kein Anstieg der Urinausscheidung unter der Endotoxin-Infusion beobachtet. Diese Tiere schieden lediglich zwischen 3 und $8 \mu\text{l}/100\text{g}/\text{min}$ aus. Sieben der Versuche wurden im Winter und einer im Sommer durchgeführt. In der 1., 2. und 3. Stunde nach Endotoxin-Gabe unterschieden sich diese beiden Gruppen signifikant voneinander. (Abb. 6)

Die in Abb. 6 und Abb. 7 dargestellten Kurvenverläufe geben keine Auskunft über die Überlebenszeit der Versuchstiere, da diese in der Regel mehrere Stunden vor dem Tode anurisch wurden und dadurch keine Messungen zur Nieren-

funktion mehr möglich waren. Die dick durchgezogene Linie entspricht den Mittelwerten der Gruppe von Versuchstieren mit maximalen Anstieg der Urinausscheidung nach dem Beginn der Endotoxin-Infusion. Die Mittelwerte der Gruppe von Versuchstieren ohne Anstieg der Urinausscheidung nach dem Beginn der Endotoxin-Infusion werden durch die dick gestrichelte Linie dargestellt.

bb) Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance stieg bei der zuerst aufgeführten, größeren Versuchstiergruppe von einem Ausgangswert von $0,69 \pm 0,15$ ml/100g/min in den ersten zwei Stunden leicht an. Dann fiel sie steil ab, erreichte nach vier Stunden $0,42 \pm 0,39$ ml/100g/min ($p < 0,05$) und sank weiter bis zum Tode auf $0,22 \pm 0,35$ ml/100g/min ab ($p < 0,005$).

Die Kreatinin-Clearance der kleineren Versuchstiergruppe, deren Ausgangswert $0,36 \pm 0,19$ ml/100g/min betrug, lag in den ersten beiden Stunden signifikant unter den vergleichbaren Werten der größeren Versuchstiergruppe. Aber auch sie fiel im weiteren Verlauf ab und hatte beim Tode mit $0,04 \pm 0,02$ ml/100g/min ihren

niedrigsten Wert erreicht ($p < 0,05$).

(Abb. 6)

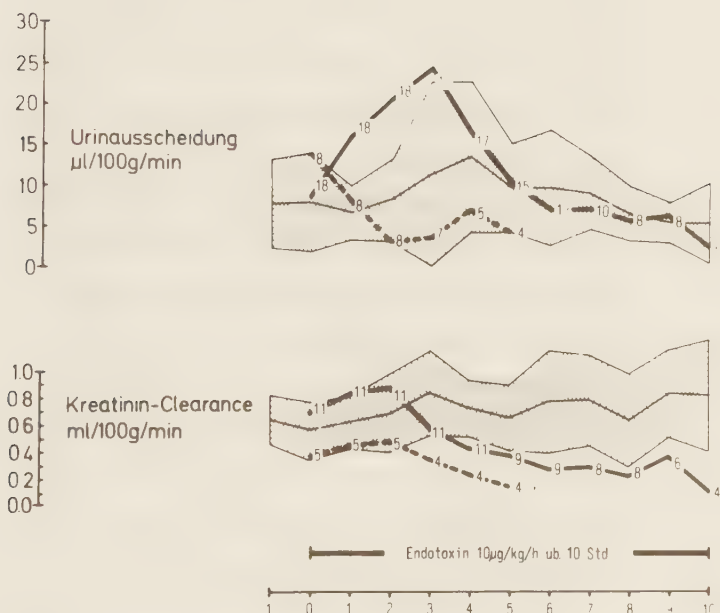


Abb. 6

Verhalten der Urinausscheidung und der Kreatinin-Clearance während der Endotoxin-Infusion. Die gepunkteten Flächen entsprechen den Streubereichen um die durchgezogene Mittelwertslinie des unbehandelten Kontrollkollektivs. Die Anzahl der Messungen der Versuchstiere mit Endotoxin-Infusion ist in deren Kurvenverläufen angegeben.

Unterschiedliches Verhalten von Urinausscheidung und Kreatinin-Clearance bei den Versuchstieren.

cc) Absolute Natrium-Ausscheidung

Die absolute Na-Ausscheidung, deren Ausgangswert bei $28 \pm 24,9$ mval/min lag, erreichte in der ersten Stunde nach Endotoxin-Infusionsbeginn ein Maximum von $78,9 \pm 103,5$ mval/min. Gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe war dieser Anstieg signifikant ($p < 0,05$). Trotz eines ständigen Rückganges blieb die Na-Ausscheidung in den folgenden beiden Stunden noch signifikant erhöht. Während des weiteren Versuchslaufes nahm sie kontinuierlich ab, war aber erst beim Tode mit einem Wert von $7,0 \pm 6,7$ mval/min gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ($p < 0,05$).

Im Gegensatz dazu zeigte die kleinere Versuchstiergruppe bei einem Ausgangswert von $34,6 \pm 18,6$ mval/min nach einem leichten Anstieg in der ersten Stunde eine sofortige Verminderung der Na-Ausscheidung von der zweiten Stunde an. Der Wert lag zwei Stunden nach Beginn der Endotoxin-Infusion bei $9,4 \pm 5,1$ mval/min ($p < 0,005$) und fiel bis zum Tode nur noch unwesentlich auf $7,2 \pm 7,8$ mval/min ab ($p < 0,01$).

Die Na-Ausscheidung in der 2., 3. und 4. Stunde unterschied sich bei den beiden mit Endotoxin behandelten Gruppen signifikant. (Abb. 7)

dd) Prozentuale Natrium-Rückresorption

Der Ausgangswert der prozentualen Na-Rückresorption betrug $98,7 \pm 0,99 \%$. Schon nach der ersten Stunde nach Endotoxin-Infusionsbeginn war sie auf $97,2 \pm 1,89 \%$ abgesunken ($p < 0,05$). In der zehnten Stunde betrug sie bei einer allerdings großen Streuung um den Mittelwert nur noch $73,3 \pm 25,45 \%$ ($p < 0,005$).

In der kleineren Gruppe verringerte sich die prozentuale Na-Rückresorption nur geringfügig.

Bei dem Vergleich der beiden mit Endotoxin behandelten Gruppen fällt besonders der Unterschied in der dritten Stunde ($p < 0,05$) und in der vierten Stunde ($p < 0,05$) nach Endotoxin-Infusionsbeginn auf.

(Abb. 7)

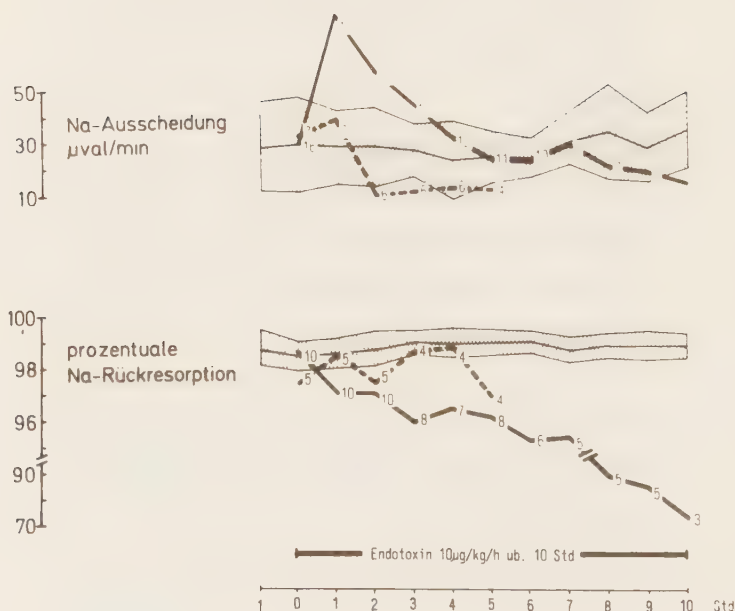


Abb. 7

Verhalten der absoluten Natrium-Ausscheidung und der prozentualen Natrium-Rückresorption während der Endotoxin-Infusion. Die gepunkteten Flächen entsprechen den Streubereichen um die durchgezogene gezeichnete Mittelwertslinie des ungehandelten Kontrollkollektivs. Die Anzahl der Messungen der Versuchstiere mit Endotoxin-Infusion ist in deren Kurvenverläufen angegeben. Unterschiedliches Verhalten von absoluter Natrium-Ausscheidung und prozentualer Natrium-Rückresorption bei den Versuchstieren.

6. Histologische Untersuchungen

A. Zeichenerklärung

aa) Lunge

Die histologischen Veränderungen an der Lunge wurden dem Schweregrad entsprechend in die Stadien 0 - IV eingeteilt.

Stadium 0

In diesem Stadium konnten keine pathohistologischen Veränderungen nachgewiesen werden.

Stadium I

Alveolarsepten leicht verbreitert, teils homogen, teils durch histiozytäre Zellelemente mit dunklem Kern, beginnende Schwellung und Abschlüfferung der Alveolardeckzellen, Blutreichtum der Kapillaren und Venolen, gelegentlich Blutungen in die Alveolen. (Abb. 8)

Stadium II

Alveolarsepten deutlich verdickt, ausgeprägte Infiltrationen durch die genannten monozytoiden Zellen, vereinzelt atelektatische Bezirke, Blutungen in das Interstitium und in die Alveolen, in den

Alveolen abgeschilferte Alveolardeck= zellen, Plasma oder netzförmige Fibrin= formationen. (Abb. 9)

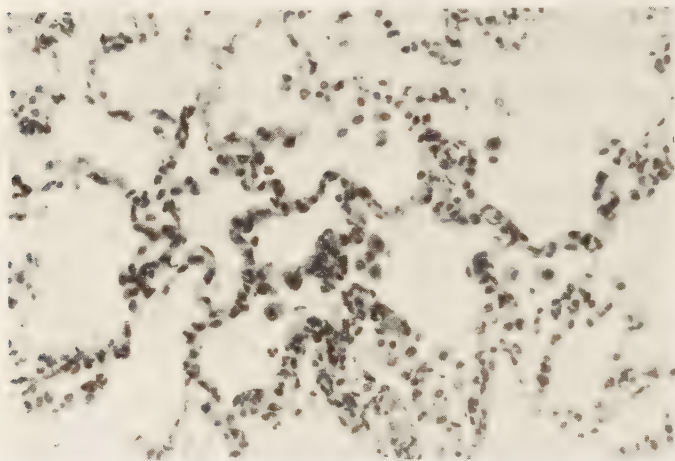


Abb. 8

Stadium I

Leichte Verbreiterung der Alveolarsepten, beginnende Schwellung und Abschilferung der Alveolardeckzellen.

250-fache Vergrößerung

Stadium III

Sehr breite Septen, im Interstitium, in den Kapillaren und in den Lymphspalten reichlich polymorphkernige Leukozyten neben den bereits beschriebenen monocytytoiden Zellen, größere atelektatische

Bezirke, besonders im Bereich des Lungenkerns, abnehmend zur Peripherie hin.

(Abb. 10)

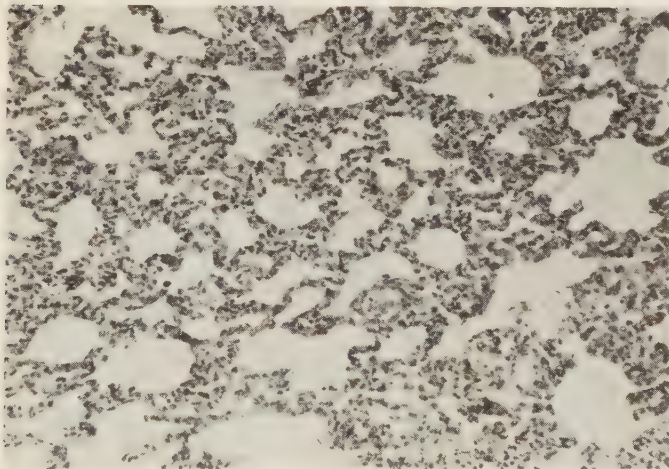


Abb. 9

Stadium II

Bereits deutliche Verbreiterung der Alveolarsepten durch Ödem und monozytoide Zellen, umschriebene atelektatische Bezirke.

100-fache Vergrößerung

Stadium IV

Zusätzlich zu den oben beschriebenen

Veränderungen reichlich polymorph=

kernige Leukozyten und fibrinreiches Ödem

in den Alveolen, das Zustandsbild ist von

einer Bronchopneumonie nur schwer zu

unterscheiden. (Abb. 11)

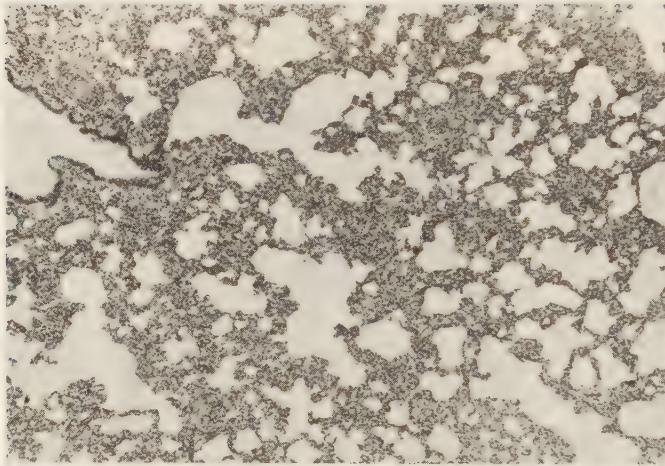


Abb. 10
Stadium III
Erhebliche Verbreiterung der Alveolar=
septen durch Ödem und Einwanderung von
histiozytären Zellen.
50-fache Vergrößerung

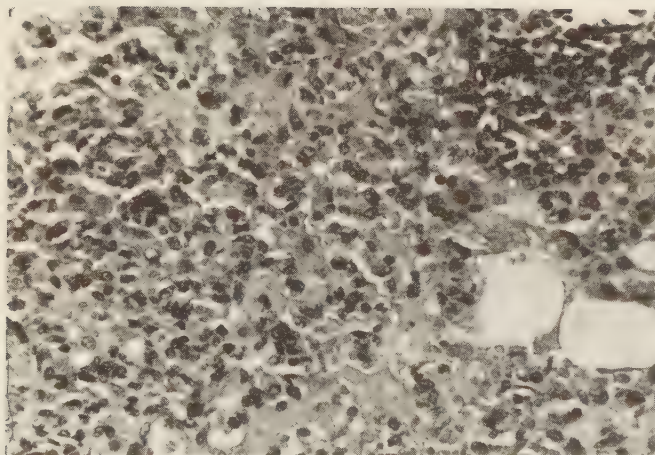


Abb. 11
Stadium IV
Massivste Verbreiterung der Alveolarsepten,
ausgeprägtes Ödem und starke Infiltration
von polymorphkernigen Leukozyten und
monozytoiden Zellen.
250-fache Vergrößerung

In der Spalte Alveolardeckzellen der
histologischen Tabellen bedeutet

- Ø - keine Alveolardeckzellen in den Alveolen
- + - vereinzelt Alveolardeckzellen in den
Alveolen
- ++ - häufig Alveolardeckzellen in den Alveolen
- +++ - ausgeprägter Alveolardeckzellkatarrh
(Abb. 12)

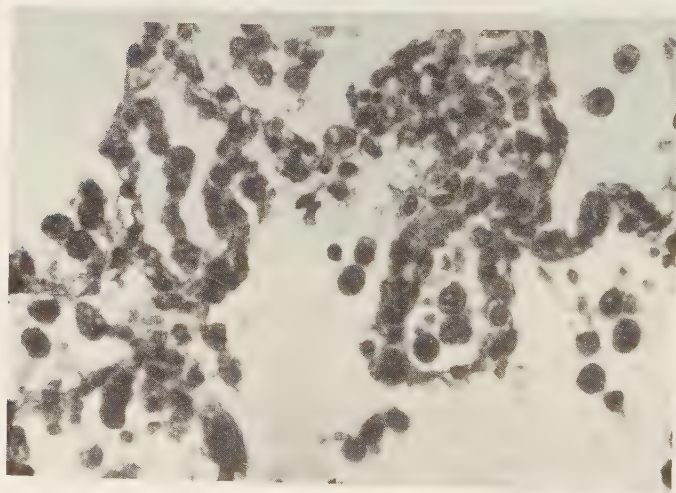


Abb. 12
Stadium I mit deutlich ausgeprägter Ab=
schilferung der Alveolardeckzellen. (+++)
400-fache Vergrößerung

In der Spalte Thromben der histologischen
Tabellen bedeutet

Ø - keine Erythrozytenthromben in Kapillaren
und Venolen

+ - vereinzelt Erythrozytenthromben in
Kapillaren und Venolen

++ - viele Erythrozytenthromben in Kapillaren
und Venolen

+++ - massiv Erythrozytenthromben in Kapillaren
und Venolen

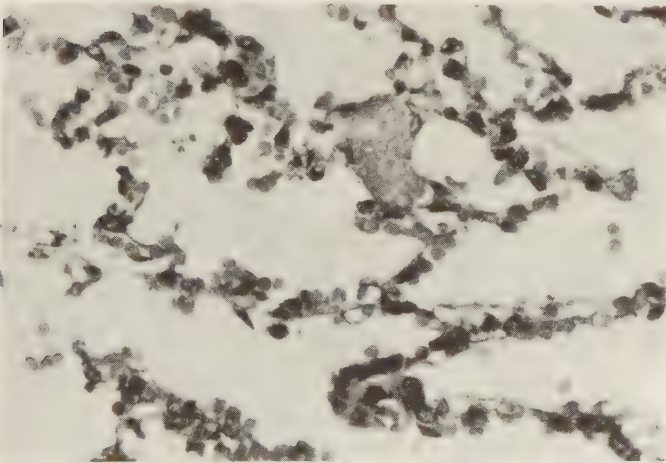


Abb. 13
Stadium I mit kleinem thrombozytenreichen
Thrombus.
400-fache Vergrößerung

In der Spalte Alveolarinhalt der histologischen Tabellen bedeutet für Fibrin und Blut in den Alveolen

Ø - kein

+ - wenig

++ - diffus herdförmig (Abb. 14)

+++ - generalisiert

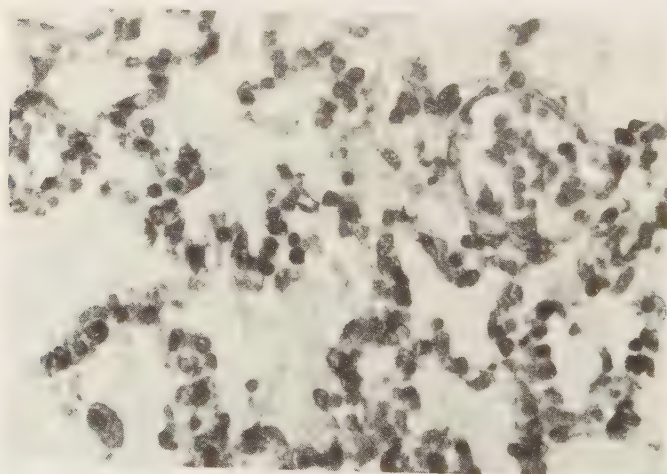


Abb. 14
Stadium I mit netzförmigen Fibrinstrukturen
in den Alveolen. (++)
400-fache Vergrößerung

In der Spalte Gefäßwände der histologischen
Tabellen bedeutet

Ø - kein Befund

+ - Beginn des Befundes

++ - deutlicher Befund (Abb. 15)

+++ - schwerer Befund

Als Befund wird eine deutliche Lockerung
der Gefäßgewebetextur, eine Spalt- und
Lückenbildung innerhalb der Gefäßwand und
das Auftreten von Leukozyten und Erythro-
zyten innerhalb der Gefäßwand gewertet.

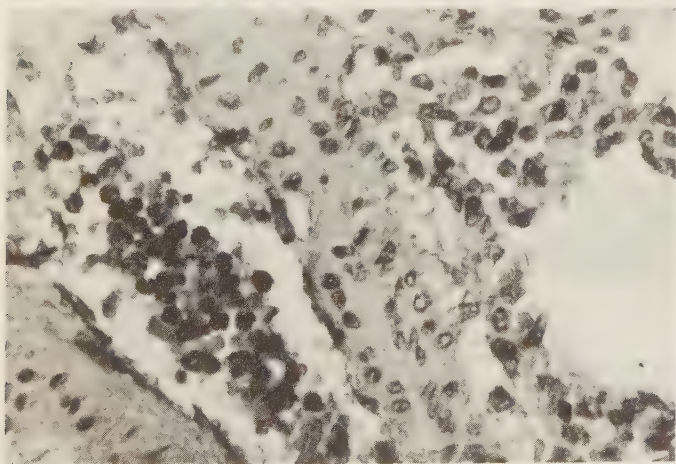


Abb. 15

Deutliche Lockerung einer Pulmonalarterien=
wand durch Spalt- und Lückenbildung. Ein=
wanderung von Leukozyten in die Media. Intima
infolge multipler Wanddefekte nicht sicher
abgrenzbar. (++)
400-fache Vergrößerung

In der Spalte periarterielles Ödem
bedeutet

Ø - kein Ödem

+ - beginnendes Ödem

++ - deutlicher Befund (Abb. 16)

+++ - schwerer Befund

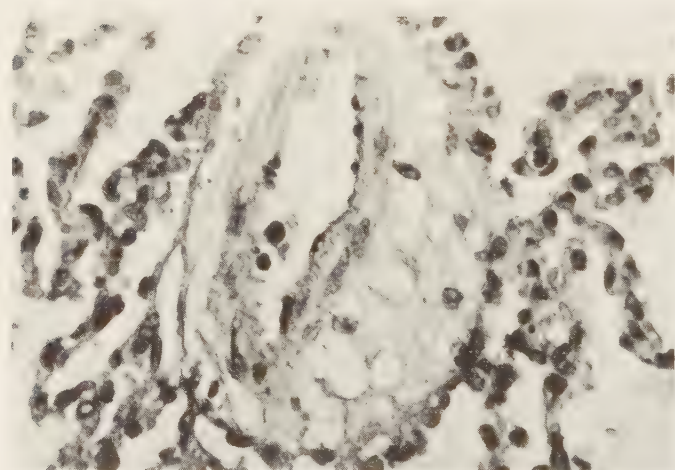


Abb. 16

Deutliches periarterielles Ödem eines
kleinen Pulmonalarterienastes. (++)
400-fache Vergrößerung

bb) Niere

An der Niere wurden folgende Veränderungen zur Beurteilung herangezogen :

1. Der prozentuale Anteil der Glomerula, die thrombosierte Schlingen aufwiesen, gemessen an der Gesamtzahl aller ausgezählten Glomerula eines Nierenschnittes.
2. Der prozentuale Anteil der thrombosierten Kapillarstrecke in den Schlingen der befallenen Glomerula.
3. Der prozentuale Anteil der tubulären Nekrosen.

Für jedes histologisch untersuchte Versuchstier wurde ein Kreuz (+) in die entsprechende Spalte unter Berücksichtigung der Zeitzugehörigkeit gemacht.

+ - histologisch untersuchtes Versuchstier

(Abb. 17 und Abb. 18)

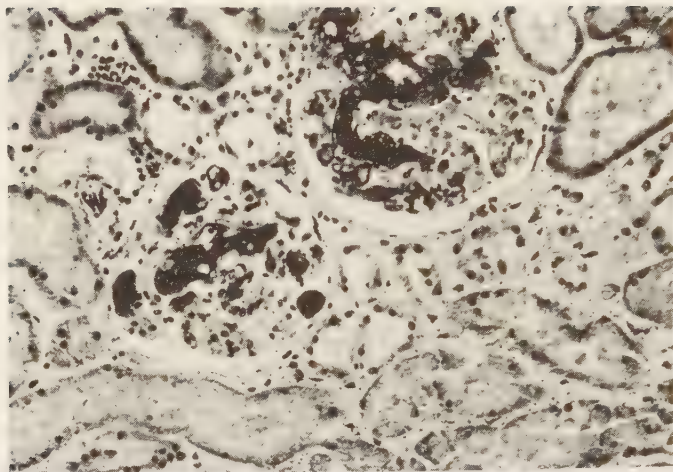


Abb. 17
Über 50 % der Schlingen des Einzelglomerulums
durch Fibrinniederschläge verschlossen. Sämt-
liche Tubuluszellen bereits im Untergehen be-
griffen. Alle Zellkerne pyknotisch.
250-fache Vergrößerung

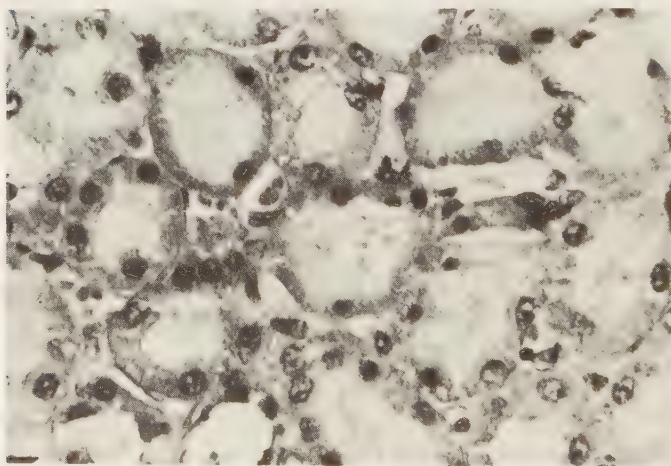


Abb. 18
Tubulusepithel mit vereinzeltm Untergang
der Zellen.
400-fache Vergrößerung

cc) Nebenniere und Duodenum

Bei der histologischen Untersuchung der Nebenniere und des Duodenums wurde keine Einteilung nach der Schwere des Befundes vorgenommen. Bei diesen beiden Organen war lediglich die Tatsache interessant ob patho-histologische Veränderungen vorhanden waren oder nicht.

In der Spalte Nekrosen der histologischen Tabellen bedeutet

Ø - keine Nekrosen

+ - Nekrosen

In der Spalte Thromben der histologischen Tabellen bedeutet

Ø - keine Thromben

+ - Thromben

In der Spalte Blutung der histologischen Tabellen bedeutet

Ø - keine Blutung

+ - Blutung

(Abb. 19 und Abb. 20)

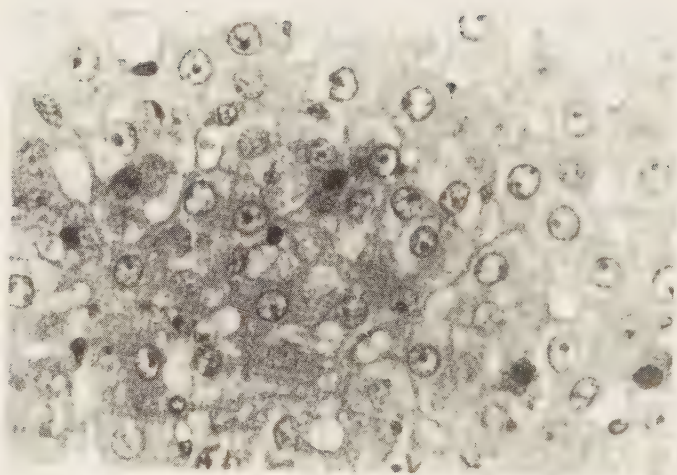


Abb. 19
Abbildung des Nebennierenparenchyms
mit Einzelzellnekrosen.
400-fache Vergrößerung

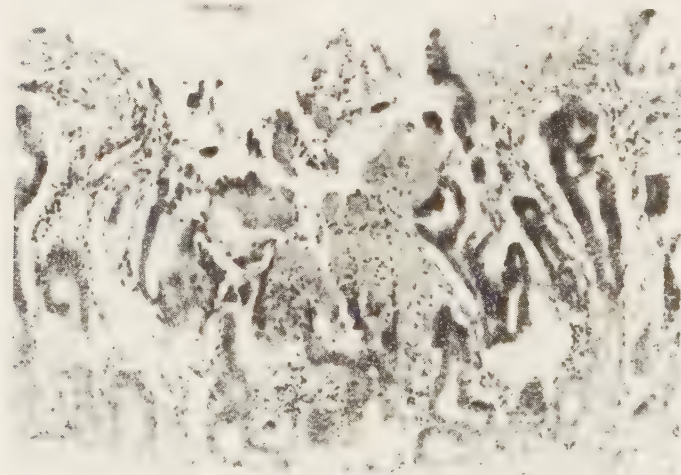


Abb. 20
Abbildung zeigt das Epithel des Duodenums.
In der Mitte ist eine ausgeprägte Nekrose
der Darmzotten zu erkennen.
100-fache Vergrößerung

dd) Leber

In den Spalten Einzel- und Gruppenzell-
nekrosen der histologischen Tabellen
bedeutet

Ø - keine Nekrosen

+ - vereinzelt Nekrosen

++ - häufige Nekrosen

+++ - sehr viele Nekrosen

(Abb. 21)

In der Spalte Thromben der histologischen
Tabellen bedeutet

Ø - keine Thromben

+ - vereinzelt Thromben

++ - häufig Thromben

+++ - sehr viele Thromben

(Abb. 22)

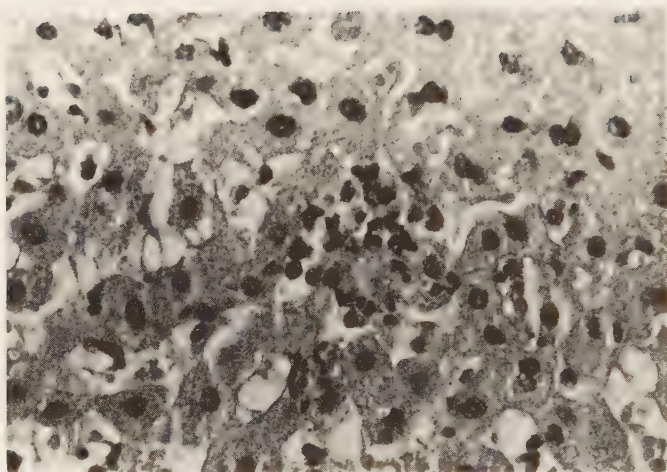


Abb. 21
Abbildung zeigt Leberparenchym mit einer
Gruppenzellnekrose und vereinzelten Einzel-
zellnekrosen.
400-fache Vergrößerung

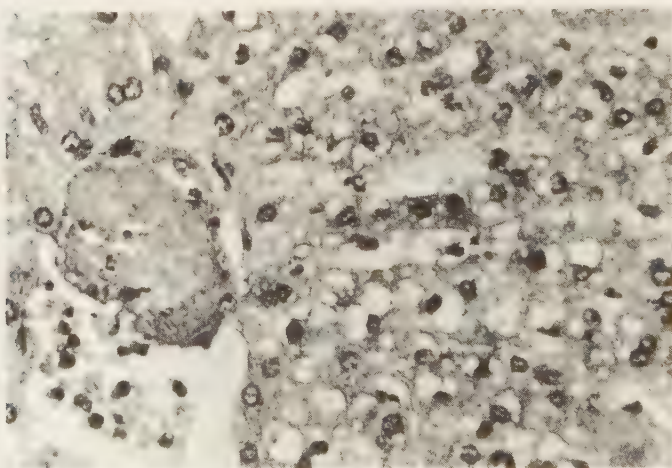


Abb. 22
Abbildung zeigt Leberparenchym mit einem
fibrinreichen Thrombus in einer Zentralvene.
400-fache Vergrößerung

B. Befunde

aa) Lunge

Die histologischen Veränderungen der Lunge waren sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch deutlich ausgeprägt. Makroskopisch waren die großflächigen Blutungen in den Unterlappen beider Lungenflügel besonders auffällig. (Abb. 23)



Abb. 23

Makroskopisches Bild einer Lunge nach Endotoxin-Infusion. Großflächige Blutungen in den Unterlappen beider Lungenflügel. Der Mittellappen und der basale Teil des Oberlappens des linken Lungenflügels sind ebenfalls vollgeblutet.

Mikroskopisch zeigten fast alle Versuchstiere das Stadium I und II der beschriebenen Lungenveränderungen. Dies war auch bei den Tieren der Fall, die schon innerhalb der ersten vier Stunden starben. Es fällt jedoch auf, daß ein Stadium III erst nach der vierten Stunde festgestellt werden konnte. Das einzige Tier mit den Veränderungen des Stadium IV verstarb in dem Zeitraum 18. - 24. Stunde. (Tab. 1)

Stunden	Stadien 0 - IV				
	0	I	II	III	IV
0-4		++	++++		
4-8		++++ ++	++++ ++	++	
8-12		++++	++++ ++	+	
12-18		+++	+	+	
18-24	+	++	++		+
Anzahl der Tiere	1	17	19	4	1

Tab. 1
Veränderung des Lungeninterstitium nach
Endotoxin-Infusion.

Alveolardeckzellen

Schon innerhalb des ersten vierstündigen Zeitabschnittes nach Start der Endotoxin-Infusion waren die Alveolardeckzellen bei den verstorbenen Tieren angeschwollen, schilferten ähnlich einem Desquamativkatarrrh ab und lagen danach frei in den Alveolen und Bronchiolen. Eine ausgeprägte Verschlimmerung dieses Zustandsbildes konnte bei zunehmender Versuchsdauer nicht sicher beobachtet werden. (Tab. 2)

Thromben

In den Kapillaren und Venolen konnten schon zu einem frühen Zeitpunkt erythrozytenreiche Thromben nachgewiesen werden. In der ersten Zeitspanne zwischen Versuchsbeginn und der vierten Stunde waren Thromben nur vereinzelt zu sehen. Später waren sie dann fast ohne Ausnahme zu finden und traten dann auch in verstärktem Ausmaße auf. (Tab. 2)

Fibrin und Blut

Fibrin und Blut wurde in den Alveolen relativ wenig gefunden. Das Vorkommen von Fibrin in den Alveolen nahm aber mit zunehmender Versuchslänge zu. Massive

Blutungen in die Alveolen traten nur bei
zwei Tieren zwischen der 4. - 8. Stunde
und bei einem Tier nach der 18. Stunde auf.
(Tab. 2)

Gefäßwand

Die arteriellen Gefäßwände waren sehr früh
verändert. Zunächst war nur eine geringe
Lockerung der Wandstruktur mit Spalt- und
Lückenbildung im Bereich der Media und
das Auftreten von Erythrozyten und Granulo-
zyten im Bereich dieser beschriebenen Wand=
defekte bei einem Teil der Tiere zu be=
obachten. Später wurden diese Veränderungen
ausgeprägter und traten bei fast allen Ver=
suchstieren auf. Ein gewisses Maximum der
Gefäßwandveränderung ließ sich im Zeitraum
der 4. - 12. Stunde feststellen. (Tab. 2)

Periarterielles Ödem

Ein periarterielles Ödem ließ sich ebenfalls
früh nachweisen. Eine sichere Abhängigkeit
von der Länge der Versuchsdauer bestand
hierbei nicht. Die Tiere, die lange über=
lebt hatten, zeigten kein stärkeres Ödem
als die frühzeitig gestorbenen Tiere.
(Tab. 2)

Stunden	Alveolardeck- zellen	Thromben	Alveolarinhalt		Gefäßwand	periart. Odem	Anzahl der Tiere
			Fibrin	Blut			
0-4	0 +++ ++	0 ++++	0 0 0 0 0 +	0 0 0 0 0 0 0	0 0 +++ ++	0 0 +++ +++	6
4-8	0 +++++ +++ +++ +++	0 +++++ ++++ +++	0 0 0 0 0 0 0 ++++	0 0 0 0 0 0 0 ++ +++	0 0 +++++ + +++ ++	0 +++++ ++++ +++	14
8-12	0 +++++ +++ +++	0 +++++ +++	0 0 0 0 0 0 0 ++ +++	0 0 0 0 0 0 0 ++	0 +++++ +++ ++	0 0 +++++ ++ ++	11
12-18	+ +++	0 +++ ++	0 0 + ++	0 0 +++	0 +++	0 0 ++ +++	5
18-24	+ +++	0 0 +++	0 0 0 +++	0 0 0 0 0 +++	0 +++	0 0 +++ ++	6

Tab. 2
Histologische Lungenveränderungen nach
Endotoxin-Infusion.

bb) Niere

Die makroskopische Beurteilung der Niere korrelierte enger mit den mikroskopischen Befunden als es bei der Lunge der Fall war. Alle Nieren, deren Tubuli zu 10 % und mehr nekrotisch waren, wiesen makroskopisch erkennbare Veränderungen auf. Die Nieren waren vergrößert und zeigten mehr oder weniger stark ausgeprägte flohstichartige

Blutungen. Darüberhinaus waren bei sechs Tieren eine Nierenrindennekrose bereits makroskopisch eindeutig zu erkennen. Zum anderen zeigten die histologischen Veränderungen der Niere von allen untersuchten Organen die eindeutigste Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der Schwere der Befunde. (Abb. 24)

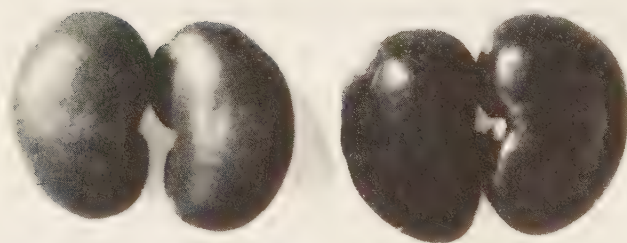


Abb. 24

Makroskopisches Bild einer normalen Niere (links) und einer Niere nach Endotoxin-Infusion (rechts).

Deutlich vergrößerte, blutgestaute Niere nach Endotoxin-Infusion. Die hellen Flächen, die auf der Nierenoberfläche zu erkennen sind, sind Stellen mit vollständiger Nierenrindennekrose.

Prozentualer Anteil thrombosierter Glomerula

Der prozentuale Anteil der Glomerula, die thrombosierte Schlingen aufwiesen, zeigte durch seinen frühen Anstieg das schnelle Auftreten von Mikrothromben in den Glomerula sehr deutlich. So konnten bereits nach der vierten Stunde bei 50-100 % aller ausgezählten Glomerula thrombosierte Schlingen gefunden werden. Lediglich bei zwei Versuchstieren fand sich ein geringerer Befund. In beiden Fällen waren nur 5-10 % durch fibrinreiche Thromben verlegte Glomerula nachzuweisen. (Tab. 3)

Stunden	prozentualer Anteil thrombosierter Glomerula					
	0	1-5	5-10	10-20	20-50	50-100
0-4	+	+++				++
4-8						++++++ ++++++ ++++++
8-12			+			++++++ ++++++
12-18						++++++
18-24			+			++++++
Anzahl der Tiere	1	3	2	-	-	36

Tab. 3

Histologische Veränderungen der Niere nach Endotoxin-Infusion.

Prozentualer Anteil der Glomerula, die thrombosierte Schlingen aufwiesen, gemessen an der Gesamtzahl aller ausgezählten Glomerula eines Nierenabschnittes.

Prozentualer Anteil thrombosierter
Schlingen der Einzelglomerula

Der prozentuale Anteil der thrombosierten
Kapillarstrecke in den Schlingen der
befallenen Glomerula lag bereits in der
Zeitspanne 4.-8. Stunde bei ca. $\frac{3}{4}$ der
Versuchstiere zwischen 50-100 %. Dieser
prozentuale Anteil der thrombosierten
Kapillarstrecke wurde lediglich bei drei
der noch später gestorbenen Versuchstiere
nicht gefunden. (Tab. 4)

Stunden	prozentualer Anteil thrombosierter Schlingen der Einzelglomerula					
	0	1-5	5-10	10-20	20-50	50-100
0-4	+	+++			++	
4-8					+++	+++++ +++++ +
8-12				+		+++++ +++++
12-18						+++++
18-24				+	+	++++
Anzahl der Tiere	1	3	-	2	6	30

Tab. 4
Histologische Veränderungen der Niere nach
Endotoxin-Infusion.
Prozentualer Anteil der thrombosierten
Kapillarstrecke in den Schlingen der
Einzelglomerula.

Tubuläre Nekrosen

Die Zunahme der tubulären Nekrosen in der Zeit ließen gut die Abhängigkeit des Ausmaßes der Nekrosen von der Versuchsdauer erkennen. Waren in den ersten vier Stunden nur ganz vereinzelt Nekrosen vorhanden, so nahmen diese in den nächsten Stunden ständig zu. Bei den Versuchstieren, die zwischen der 12.-18. Stunde und zwischen der 18.-24. Stunde starben, waren mit nur zwei Ausnahmen alle Tubuli zu 50-100 % nekrotisch. (Tab. 5)

Stunden	Tubuläre Nekrosen in %					
	0	1-5	5-10	10-20	20-50	50-100
0-4	++++		++			
4-8		+++	+++	+++	++	+++
8-12		+		+	++++ ++	+++
12-18					+	++++
18-24		+				++++ +
Anzahl der Tiere	4	5	5	4	9	15

Tab. 5
Histologische Veränderungen der Niere nach
Endotoxin-Infusion.
Ausmaß der tubulären Nekrosen.

cc) Nebenniere

Thromben

Erythrozytenreiche Thromben in den Gefäßen der Nebenniere waren bei einigen Tieren schon recht früh zu finden. In der 8.-12. Stunde konnten sogar bei $\frac{2}{3}$ der Versuchstiere Thromben nachgewiesen werden. (Tab. 6)

Nekrosen

Nekrosen der Nebennierenrinde waren bei ca. 50 % der Versuchstiere zu sehen, die vier Stunden und länger überlebt hatten. Auch hier war ein maximaler Befall zwischen der 8.-12. Stunde erkennbar. (Tab. 6)

Blutung

Blutungen in die Nebennierenrinde waren in der 4.-8. Stunde bei vier Tieren, in der 8.-12. Stunde bei fünf Tieren und in der 12.-18. Stunde bei einem Tier zu beobachten. Auffällig ist, daß bei den elf Versuchstieren, die die 12. Stunde überlebten, nur noch ein Tier Blutungen aufwies. (Tab. 6)

Stunden	Thromben	Nekrosen	Blutung	Anzahl der Tiere
0-4	0 0 0 0 ++	0 0 0 0 0 +	0 0 0 0 0 0	6
4-8	0 0 0 0 0 0 0 0 0 +++	0 0 0 0 0 0 +++++	0 0 0 0 0 0 0 0 ++++	12
8-12	0 0 0 ++++ ++	0 0 0 ++++ ++	0 0 0 0 ++++ +	9
12-18	0 0 0 ++	0 0 0 ++	0 0 0 0 +	5
18-24	0 0 0 0 ++	0 0 0 +++	0 0 0 0 0 0	6

Tab. 6
Histologische Veränderungen der Nebenniere
nach Endotoxin-Infusion.
Erläuterung der Tabelle siehe im Text.

dd) Duodenum

Das Ausmaß der histologischen Veränderungen des Duodenums waren denen der Nebenniere sehr ähnlich.

Thromben

Erythrozytenreiche Thromben wurden bei ca. der Hälfte aller Versuchstiere in den Kapillaren der Zotten während jeder der

fünf Zeitspannen gefunden. (Tab. 7)

Nekrosen

Zwischen der 4.-8. Stunde konnten bei 60 % der gestorbenen Versuchstiere Nekrosen der Schleimhaut nachgewiesen werden. In den anderen Zeitspannen war der prozentuale Anteil wesentlich geringer. (Tab. 7)

Blutung

Blutungen in die Darmwand traten ausschließlich in der 4.-8. Stunde und der 8.-12. Stunde auf. (Tab. 7)

Stunden	Thromben	Nekrosen	Blutung	Anzahl der Tiere
0-4	0 ++	0 ++	0 0 0	3
4-8	0 0 0 0 ++++ ++	0 0 0 0 ++++ ++	0 0 0 0 0 0 ++++	10
8-12	0 0 0 0 ++++	0 0 0 0 0 +++	0 0 0 0 0 +++	8
12-18	0 0 0 +	0 0 0 0	0 0 0 0	4
18-24	0 0 ++	0 0 ++	0 0 0 0	4

Tab. 7

Histologische Veränderungen des Duodenums nach Endotoxin-Infusion.

Erläuterung der Tabelle siehe im Text.

ee) Leber

Einzelzellnekrosen

Einzelzellnekrosen fanden sich erst bei den Versuchstieren häufiger, die länger als vier Stunden die Endotoxin-Infusion überlebt hatten. Ein gewisses Maximum lag zwischen der 4. und 18. Stunde. Die später gestorbenen Versuchstiere zeigten deutlich geringere Veränderungen des Parenchyms. (Tab. 8)

Gruppenzellnekrosen

Das Auftreten von Gruppenzellnekrosen läßt bei den ausgeprägteren histologischen Veränderungen eine eindeutige Verspätung von einer Zeitspanne oder vier Stunden erkennen. Auch hier war ein gewisses Maximum zwischen der 4. und 18. Stunde nachweisbar. Bis zur 4. Stunde und nach der 18. Stunde waren nur in je einem Fall schwere Gruppenzellnekrosen aufgetreten. (Tab. 8)

Thromben

Bei zwei von sechs Versuchstieren fanden sich vereinzelt erythrozytenreiche Thromben im ersten Zeitabschnitt. Nach der 4. Stunde

wiesen alle Versuchstiere zum Teil sehr ausgeprägte Thrombosierungen vorwiegend in den Sinusoiden auf. Lediglich bei einem Versuchstier in der 12.-18. Stunde konnten keine Thromben gefunden werden.

(Tab. 8)

Stunden	Einzelzell- Nekrosen	Gruppenzell- Nekrosen	Thromben	Anzahl der Tiere
0-4	0 0 0 0 0 ++	0 0 0 0 + +++	0 0 0 0 ++	6
4-8	0 0 0 + + + + ++ ++ ++ ++ ++ +++ ++	0 0 0 0 0 0 + + + + + ++ ++	+ + + + + + + + + + +++ +++ ++ +++	14
8-12	0 0 + + + + ++ ++ ++ +++ ++	0 0 0 + + + + + + ++	+ + + + + + ++ +++ +++ ++	11
12-18	0 0 + +++ ++	0 + ++ +++ ++	0 ++ +++ ++	5
18-24	0 + + + + +	0 0 0 0 0 +++	+ + + + ++ +++	6

Tab. 8

Histologische Veränderungen der Leber
nach Endotoxin-Infusion.
Erläuterung der Tabelle siehe im Text.

C. Endotoxin-Infusion mit Heparintherapie

a) Kontrolltiere

An sieben unbehandelten Kaninchen wurde die Heparinwirkung überprüft. Diesen Kontrolltieren wurde eine Initialdosis von 1500 IE/kg und anschließend über 25 Stunden 750 IE/kg/Std als Dauerinfusion verabreicht. Ein Tier starb an einer Blutung, die durch das Herausziehen eines arteriellen Katheters entstanden war. Die restlichen Versuchstiere überlebten. Sie wurden nach 25-stündiger Versuchsdauer mit Nembutal^R getötet und die Organe von vier Tieren wurden histologisch untersucht.

Bei den durchgeführten Untersuchungen konnten keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten gefunden werden. Die Sauerstoffaufnahme, der zentralvenöse pH und die Rektaltemperatur lagen im Normbereich. Die kreislaufphysiologischen Messungen und die Blutgase zeigten gegenüber dem Ausgangswert keine Abweichung. Die Messungen zur Nierenfunktion lagen sämtlich im Normbereich. Bei der Urin-

ausscheidung und der Kreatinin-Clearance war ähnlich wie bei der Kontrollgruppe der ersten Versuchsreihe ein leichter Anstieg zu beobachten. Eine renale Funktions= einschränkung durch eine Langzeitinfusion von Heparin konnte allerdings auf Grund der durchgeführten Untersuchungen ausge= schlossen werden.

Die histologischen Nierenschnitte zeigten keine Veränderungen an den Glomerula und an den Tubuli. Ein diskreter Befund wurde an der Lunge erhoben. Hier zeigte sich in einem Fall eine leichte Verbreiterung der Alveolarsepten. Alveolardeckzellenab= schilferungen und ein geringes peri= arterielles Ödem fanden sich in zwei Fällen. Die Alveolen blieben bis auf einen Fall von Einblutungen frei. Thromben konnten in keinem Organ nachgewiesen werden. Morphologische Veränderungen der Leber be= standen lediglich bei einem Kontrolltier in Form von Einzelzell- und wenigen Gruppen= zellnekrosen. Bei einem Versuchstier be= stand auch eine Einwanderung von Lympho= zysten in das Stroma des Duodenums.

b) Versuchstiere

Die Versuchstiere erhielten eine Stunde vor Beginn der Endotoxin-Infusion eine intravenöse Injektion von 1500 IE/kg Liquemin^R. Gleichzeitig begann eine Infusion von 750 IE/kg/Std Liquemin^R über einen Zeitraum von 25 Stunden. Am folgenden Tag wurden alle überlebenden Tiere mit Nembutal^R getötet und sofort seziiert.

1. Kreislaufphysiologische Messungen

aa) Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck, dessen Ausgangswert $70,4 \pm 12,0$ mmHg betrug, sank mit zunehmender Versuchsdauer langsam ab. Nach 20 Stunden Versuchsdauer lag er bei $59,5 \pm 6,6$ mmHg ($p < 0,05$) und änderte sich bis zum Versuchsende nicht mehr. Die Signifikanz wurde gegen den Ausgangswert dieser Versuchsgruppe errechnet.
(Abb. 25)

bb) Zentral-venöser Druck

Der zentral-venöse Druck betrug zu Beginn des Versuches $4,0 \pm 3,1$ mmHg. Während der

ganzen Versuchsdauer blieb er nahezu unverändert, insbesondere wurde auch in dieser Versuchsreihe kein initialer Anstieg des zentral-venösen Druckes beobachtet. (Abb. 25)

cc) Herzfrequenz

Die Herzfrequenz, deren Ausgangswert 270 ± 32 Schläge/min betrug, war bis zum Versuchsende mit 266 ± 34 Schläge/min fast unverändert geblieben. (Abb. 25)

dd) Atemfrequenz

Die Versuchstiere hatten zu Beginn eine Atemfrequenz von 104 ± 13 Atemzüge/min. Nach 2,5 Stunden begann sie langsam abzufallen. Der letzte Wert war mit 87 ± 31 Atemzüge/min aber nicht signifikant. (Abb. 25)

2. Sauerstoffaufnahme, arterielle Sauerstoff-
sättigung, arterio-venöse Sauerstoff-
Differenz, Rektaltemperatur

aa) Sauerstoffaufnahme

Die Sauerstoffaufnahme, Ausgangswert $12,69 \pm 1,52$ ml/kg/min, blieb in den

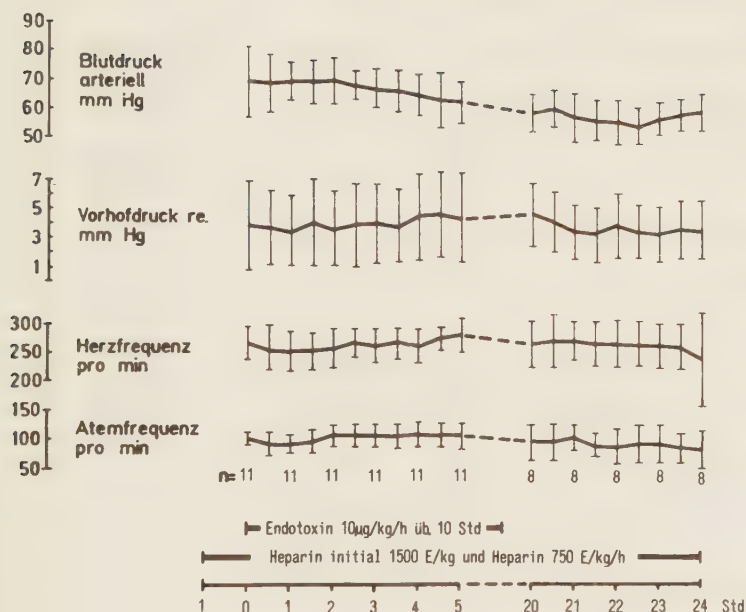


Abb. 25
Verhalten des arteriellen Blutdruckes, des zentral-venösen Druckes, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz während einer Endotoxin-Infusion (10 µg/kg/Std über 10 Stunden) und der prophylaktischen Heparin-Infusion.
Keine wesentlichen Veränderungen in den Kurvenverläufen der vier kreislaufphysiologischen Größen.

ersten Stunden konstant. 3,5 Stunden vor dem Versuchsende war sie mit $11,50 \pm 1,11$ ml/kg/min ($p < 0,05$) das erste Mal signifikant erniedrigt. Der letzte Meßwert betrug $10,58 \pm 1,38$ ml/kg/min ($p < 0,005$).
(Abb. 26)

bb) Arterielle Sauerstoffsättigung

Der Ausgangswert der arteriellen Sauerstoffsättigung betrug $96,9 \pm 1,5 \%$.

20 Stunden nach Versuchsbeginn war sie auf $88,3 \pm 8,1 \%$ ($p < 0,005$) abgefallen.

Bis zum Versuchsende sank sie aber nicht weiter ab. (Abb. 26)

cc) Arterio-venöse Sauerstoff-Differenz

Die arterio-venöse Sauerstoff-Differenz, Ausgangswert $4,01 \pm 0,84$ Vol %, stieg nach vierstündiger Infusionsperiode im Mittel um 1 Vol % an und blieb bis zur Beendigung des Experimentes leicht über dem Ausgangswert erhöht. (Abb. 26)

dd) Rektaltemperatur

Der Ausgangswert von $40,8 \pm 0,6$ °C veränderte sich in den ersten Stunden nicht.

Vier Stunden vor dem Versuchsende war sie mit $39,3 \pm 1,0$ °C ($p < 0,005$)

signifikant erniedrigt und fiel weiter sehr langsam auf $38,5 \pm 1,5$ °C ($p < 0,0005$) bei der letzten Messung ab. (Abb. 26)

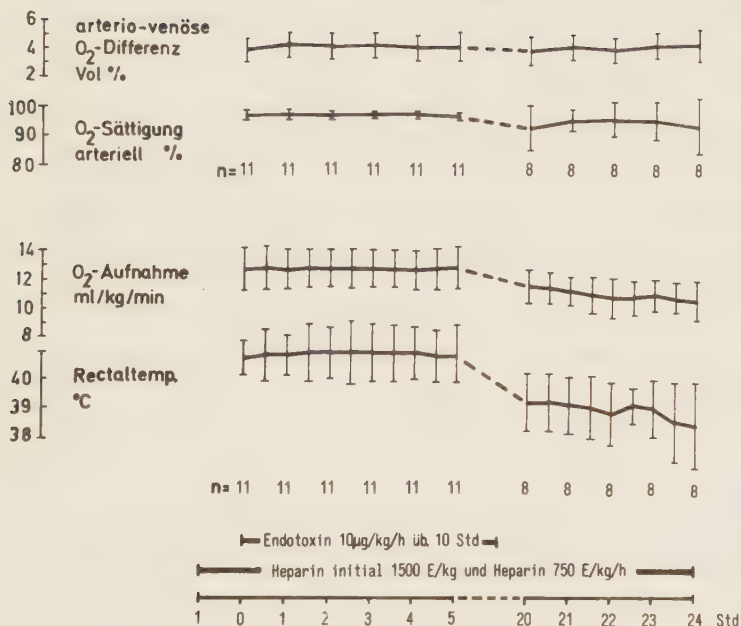


Abb. 26

Verhalten der arterio-venösen Sauerstoff-Differenz, der arteriellen Sauerstoff-sättigung, der Sauerstoffaufnahme und der Rektaltemperatur während einer Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.

Geringer, terminaler Anstieg der arterio-venösen Sauerstoff-Differenz. Im wesentlichen unveränderte arterielle Sauerstoff-sättigung. Sauerstoffaufnahme und Rektaltemperatur in den letzten vier Stunden erniedrigt, aber relativ konstant.

3. Blutgase, Blut-pH, Hämoglobin

aa) Arterieller pO_2

Der arterielle pO_2 , Ausgangswert $84,7 \pm 4,4$ mmHg, blieb zunächst unverändert. Nach 20-stündiger Versuchsdauer war er auf $64,7 \pm 14,1$ mmHg ($p < 0,0005$) abgesunken. In den folgenden Stunden stieg er wieder leicht an, war aber nach 24 Stunden weiterhin mit $69,8 \pm 17,0$ mmHg ($p < 0,0005$) gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. (Abb. 27)

bb) Venöser pO_2

Der venöse pO_2 verlief parallel zur arteriellen pO_2 - Kurve. Der Ausgangswert von $37,9 \pm 2,7$ mmHg wurde während des ersten Versuchsabschnittes konstant gehalten. Nach der 20. Stunde mit $31,9 \pm 5,5$ mmHg ($p < 0,005$) und bei Versuchsende mit $33,1 \pm 5,4$ mmHg ($p < 0,05$) war eine deutliche Erniedrigung zu sehen. Auch hier stieg die Kurve am zweiten Versuchstag wieder leicht an. (Abb. 27)

cc) Arterieller pCO_2

Der Ausgangswert des arteriellen pCO_2 von $23,4 \pm 2,3$ mmHg blieb am ersten Tag unverändert. Die erste Messung am folgenden Tag, nach 20 Stunden, ergab einen Wert von $29,0 \pm 4,5$ mmHg ($p < 0,0005$), der sich bis zum Versuchsende nicht mehr verschob.

(Abb. 27)

dd) Venöser pCO_2

Der Ausgangswert des venösen pCO_2 von $29,3 \pm 3,3$ mmHg wurde in den ersten Stunden zunächst leicht unterschritten, stieg aber nach 8 Stunden wieder langsam an. Er hatte nach 20 Stunden $35,3 \pm 3,6$ mmHg ($p < 0,005$) erreicht. Bis zum Versuchsende traten keine weiteren Veränderungen mehr auf.

(Abb. 27)

ee) Arterieller pH

Der arterielle pH schwankte in den ersten Stunden unwesentlich um den Ausgangswert von $7,45 \pm 0,05$. Nach 10 Stunden war er erstmals leicht abgesunken. Nach 20 Stunden betrug er $7,34 \pm 0,08$ ($p < 0,005$) und bei Versuchsende $7,33 \pm 0,05$ ($p < 0,0005$).

(Abb. 27)

ff) Zentral-venöser pH

Der zentral-venöse pH, Ausgangswert $7,42 \pm 0,05$, veränderte sich kaum in den ersten Stunden. Nach 20 Stunden hatte er $7,30 \pm 0,10$ ($p < 0,0005$) und bei der letzten Messung $7,30 \pm 0,05$ ($p < 0,0005$) erreicht. (Abb. 27)

gg) Hämoglobin

Das Hämoglobin, Ausgangswert $10,7 \pm 1,3$ g%, verringerte sich kontinuierlich. Die erste Messung

am anderen Morgen ergab mit $7,8 \pm 1,1 \text{ g\%}$ ($p < 0,0005$) einen signifikanten Wert. Bis zum Versuchsende war der Hämoglobingehalt auf $7,3 \pm 1,2 \text{ g\%}$ ($p < 0,0005$) weiter abgefallen. (Abb. 27)

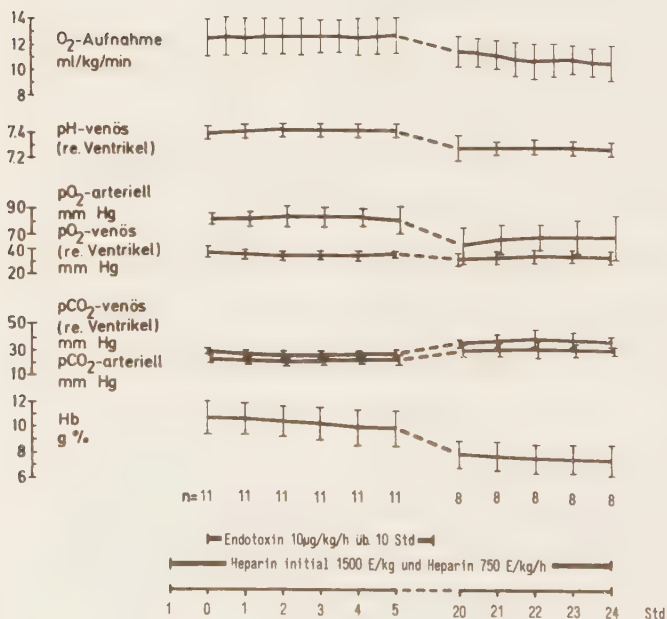


Abb. 27

Verhalten der Blutgase, des pH und des Hämoglobins während einer Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.

Alle Kurven verlaufen während der letzten vier Versuchsstunden konstant. pH, arterieller und venöser pO₂ und Hämoglobin gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt; arterieller und venöser pCO₂ erhöht.

4. Messungen zur Nierenfunktion

Bei 10 Versuchstieren konnte die Urinausscheidung, die Kreatinin-Clearance, die absolute Na-Ausscheidung und die prozentuale Na-Rückresorption über den ganzen Versuchsverlauf gemessen werden.

aa) Urinausscheidung

Die Urinausscheidung, Ausgangswert $9,7 \pm 6,0$ $\mu\text{l}/100\text{g}/\text{min}$, lag in den ersten 12 Stunden im Bereich der Mittelwerte der Kontrollgruppe. Während der letzten fünf Stunden fiel sie auf $4,1 \pm 1,4$ $\mu\text{l}/100\text{g}/\text{min}$ ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert signifikant ab. Bis zum Versuchsende erfolgte kein weiterer Abfall. (Abb. 28)

bb) Kreatinin-Clearance

Der Ausgangswert der Kreatinin-Clearance betrug $0,40 \pm 0,16$ $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$. In der vierten Stunde nach Endotoxin-Infusionsbeginn stieg sie leicht an. Während des weiteren Verlaufes lag sie dann aber im unteren Streubereich der Kontrollgruppe. (Abb. 28)

Verhalten der Urinausscheidung und der Kreatinin-Clearance während einer Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.

Die Urinausscheidung und die Kreatinin-Clearance bewegen sich im Streubereich der Kontrolltiere. Die Tiere scheiden bis zum Versuchsende gut aus.

Der Ausgangswert von $31,9 \pm 13,4$ mval/min wurde in der zweiten Stunde leicht überschritten. Bis zur fünften Stunde fiel er dann auf $17,6 \pm 11,1$ mval/min ($p = < 0,01$) ab. In den folgenden Stunden zeigte sie

kleine Schwankungen nach unten, hatte sich aber bis zum Versuchsende mit $15,6 \pm 7,9$ mval/min ($p < 0,01$) nur gering vermindert. (Abb. 29)

dd) Prozentuale Natrium-Rückresorption

Der Ausgangswert lag mit $97,2 \pm 1,13$ % im unteren Streubereich der Kontrollgruppe. Sie stieg nach drei Stunden auf einen Wert zwischen 98,5 % und 99,1 % an. Ein Abfall wurde bis zur Beendigung des Experimentes nicht beobachtet. (Abb. 29)

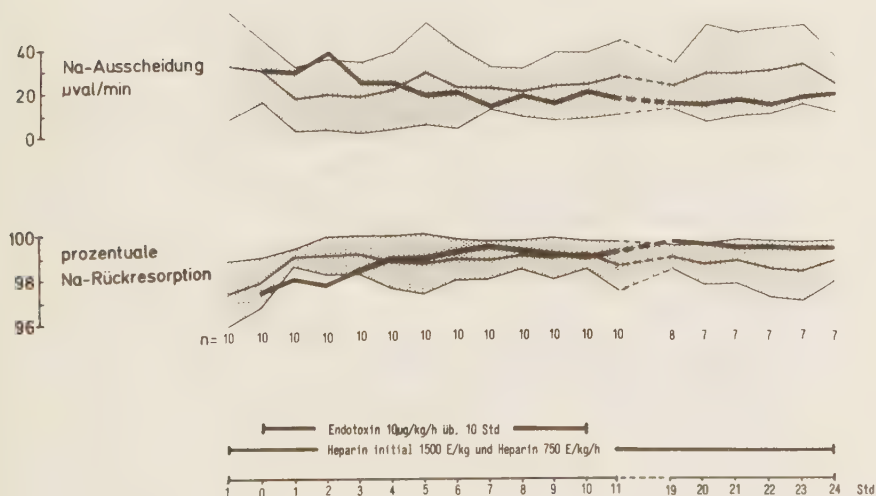


Abb. 29
 Verhalten der absoluten Na-Ausscheidung und der prozentualen Na-Rückresorption während einer Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion. Die absolute Na-Ausscheidung und die prozentuale Na-Rückresorption bewegen sich im Streubereich der Kontrolltiere.

5. Histologische Untersuchungen

aa) Lunge

Die Lungen aller Tiere dieser Versuchsreihe zeigten das Stadium I entsprechend der vorgenommenen Klassifizierung. Nur bei einem Versuchstier wurden Lungenveränderungen des Stadium II gefunden.
(Tab. 9)

Alveolardeckzellen

Bei sieben Tieren war der Alveolardeckzellkatarh gering ausgeprägt. Deutlich war er bei vier Versuchstieren nachweisbar. Darunter befand sich ein verstorbenes Versuchstier und das Tier mit den Lungenveränderungen im Stadium II.
(Tab. 9)

Thromben

Erythrozytenreiche Thromben in den Kapillaren und Venolen konnten nur bei zwei Tieren gefunden werden. (Tab. 9)

Fibrin und Blut

Fibrin in den Alveolen war nur in zwei Fällen nachweisbar. Ins Gewicht fallende herdförmige Blutungen in die Alveolen

fanden sich dagegen bei den beiden verstorbenen und vier weiteren Tieren.

(Tab. 9)

Gefäßwand

Die Gefäßwand wies bei allen Tieren eine beginnende Lockerung auf. Bei zwei Tieren war ein deutlicher Befund erkennbar. (Tab. 9)

Periarteriellcs Ödem

Ein periarteriellcs Ödem war ebenfalls bei allen Tieren, davon bei fünf Tieren in deutlichem Ausmaß nachweisbar. (Tab. 9)

Stunden	Stadium	Alveolar= deckzellen	Thromben	Alveolarinhalt Fibrin Blut		Gefäßwand	periar. Ödem	Anzahl der Tiere
16	I	+	ø	+	++	+	+	1
18	I	++	ø	ø	++	++	++	1
24	I	+	ø	ø	ø	+	+	9
	I	+	ø	ø	ø	+	+	
	I	+	ø	ø	+	+	+	
	I	+	+	ø	ø	+	+	
	I	+	ø	ø	+	+	++	
	I	++	ø	ø	ø	+	+	
	I	+	++	ø	ø	++	++	
	I	++	ø	ø	++	+	++	
	II	++	ø	+++	+++	+	++	

Tab. 9

Histologische Veränderungen der Lunge nach einer Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.

Erläuterung der Tabelle im Text.

bb) Niere

Bei den untersuchten Nierenschnitten konnten in jedem Fall ein interstitielles Ödem, ein erweiterter Bowman'scher Raum und erweiterte Tubuli mit abgeflachtem Epithelsaum beobachtet werden.
(Abb. 30)

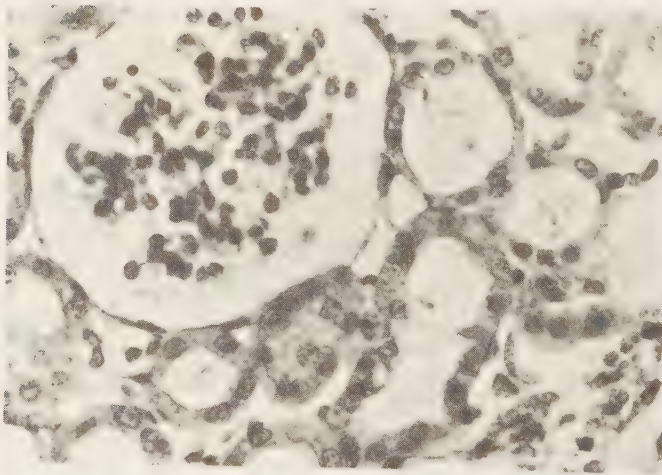


Abb. 30
Abbildung einer typischen Schockniere, wie sie bei der Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion gefunden wurde.
Keine Fibrinniederschläge in den Schlingen, interstitielles Ödem, erweiterter Bowman'scher Raum und weitgestellte Tubuli.
400-fache Vergrößerung

Prozentualer Anteil thrombosierter Glomerula

Nur bei zwei Versuchstieren konnten in
den Glomerula ganz vereinzelte Thromben
nachgewiesen werden. (Tab. 10)

Stunden	prozentualer Anteil thrombosierter Glomerula						Anzahl der Tiere
	0	1-5	5-10	10-20	20-50	50-100	
16	+						1
18		+					1
24	+						9
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
	+	+					

Tab. 10
Histologische Veränderungen der Niere nach
der Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen
Heparin-Infusion.
Erläuterung der Tabelle im Text.

Prozentualer Anteil thrombosierter Schlingen der Einzelglomerula

Bei den beiden Versuchstieren, bei denen
Thromben in den Glomerula nachgewiesen
werden konnten, war nur 1-5 % der

Kapillarstrecke thrombosiert. (Tab. 11)

Stunden	prozentualer Anteil thrombosierter Schlingen der Einzelglomerula						Anzahl der Tiere
	0	1-5	5-10	10-20	20-50	50-100	
16	+						1
18		+					1
24	+						9
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
		+					

Tab. 11

Histologische Veränderungen der Niere nach
der Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen
Heparin-Infusion.
Erläuterung der Tabelle im Text.

Tubuläre Nekrosen

Tubuläre Einzelzellnekrosen in geringem

Ausmaß waren häufiger zu finden. Fünf Tiere

wiesen 1-5 % und das nach 16 Stunden

gestorbene Tier 10-20 % tubuläre Einzel-

zellnekrosen auf. (Tab. 12)

Stunden	Tubulare Nekrosen in %						Anzahl der Tiere
	0	1-5	5-10	10-20	20-50	50-100	
16				+			1
18		+					1
24	+						9
	+						
	+						
	+						
	+						
		+					

Tab. 12

Histologische Veränderungen der Niere nach der Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.
Erläuterung der Tabelle im Text.

cc) Nebenniere

Nur bei einem Tier fanden sich Thromben in den Kapillaren. Bei sieben Tieren wurden Einzelzellnekrosen gefunden. Bei einem Tier waren Blutungen in die Nebennierenrinde nachweisbar. (Tab. 13)

dd) Duodenum

Bei vier Tieren fanden sich Thromben in den Kapillaren der Zotten. Bei diesen Tieren bestanden auch Schleimhautnekrosen. Zusätzlich hatte ein Tier in die Darmwand geblutet. (Tab. 14)

Stunden	Thromben	Nekrosen	Blutung	Anzahl der Tiere
16	0	+	0	1
18	+	+	0	1
24	0	0	0	9
	0	0	0	
	0	0	0	
	0	0	0	
	0	+	0	
	0	+	0	
	0	+	0	
	0	+	0	

Tab. 13

Histologische Veränderungen der Nebenniere nach der Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.

Erläuterung der Tabelle im Text.

Stunden	Thromben	Nekrosen	Blutung	Anzahl der Tiere
16	-	-	-	-
18	+	+	0	1
24	0	0	0	9
	0	0	0	
	0	0	0	
	0	0	0	
	0	0	0	
	0	0	0	
	+	+	0	
	+	+	0	
	+	+	+	

Tab. 14

Histologische Veränderungen des Duodenums nach der Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.

Erläuterung der Tabelle im Text.

ee) Leber

Einzelzellnekrosen

Einzelzellnekrosen des Parenchyms waren nur bei den beiden vorzeitig verstorbenen Versuchstieren zu finden. (Tab. 15)

Gruppenzellnekrosen

Gruppenzellnekrosen des Parenchyms waren bei sieben Tieren, darunter bei einem gestorbenen Tier, vorhanden. (Tab. 15)

Thromben

Thromben in den Sinusoiden wiesen die beiden gestorbenen Tiere und drei weitere Tiere auf.

Stunden	Einzelzell- Nekrosen	Gruppenzell- Nekrosen	Thromben	Anzahl der Tiere
16	+	Ø	+	1
18	++	+	++	1
24	Ø Ø Ø Ø Ø Ø Ø Ø Ø	+	Ø	9
		+	Ø	
		+	+	
		+	Ø	
		+	+	
		+	+	
		Ø	Ø	
		Ø	Ø	
		Ø	Ø	

Tab. 15
Histologische Veränderungen der Leber nach der Endotoxin-Infusion und der prophylaktischen Heparin-Infusion.
Erläuterung der Tabelle im Text.

V. ZUSAMMENFASSENDE BESPRECHUNG

Durch die kontinuierliche Infusion einer geringen Dosis Escherichia-Coli-Endotoxin konnte mit zwei Ausnahmen bei allen Versuchstieren ein protrahiert verlaufendes Schockgeschehen ausgelöst werden, das schließlich zum irreversiblen Schock und damit zum Tode der Tiere führte. Diese Art der Endotoxin-Gabe stellt sicherlich die der Klinik am nächsten kommende Versuchsmodifikation des klassischen generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomens dar.

Das bei nahezu allen Säugetierspezies durchgeführte Versuchsmodell einer einmaligen Endotoxin-Injektion führt dosisabhängig zu einer Druck-erhöhung in den Pulmonalarterien mit einer daraus resultierenden Verminderung des Zustroms zum linken Herzen und damit zu einer arteriellen Hypotonie. Diese schon nach 15 bis 30 Minuten einsetzende Reaktion wird als sogenannte Frühphase des Endotoxin-Schocks bezeichnet. Es gilt als gesichert, daß in der Frühphase durch das Endotoxin verschiedene Mediatoren, insbesondere biogene Amine, freigesetzt werden. Hierzu gehören Histamin und Serotonin (60,61), deren Wirkung in Gegenwart von Endotoxin erheblich verstärkt wird (62,63,64). Wie verschiedene Autoren zeigen konnten, ließen sich

die Veränderungen der Frühphase mit einer einmaligen Injektion von Histamin und Serotonin weitgehend reproduzieren (63,64,65,66,67,68,69,70). Wenn bei dem vorliegenden Versuchsmodell mit einer kontinuierlichen Endotoxin-Infusion die Frühphase in keinem einzigen Fall beobachtet wurde, sind dafür am ehesten quantitative Unterschiede in der Freisetzung der Endotoxin-liberierten Mediatoren verantwortlich zu machen, da die verabreichte Endotoxinmenge pro Zeiteinheit um ein Vielfaches geringer war als üblicherweise bei einer einmaligen Endotoxin-Injektion.

Allen Schockformen ist eine mehr oder minder stark ausgeprägte Störung der peripheren Gewebsdurchblutung gemeinsam (71,72,73). Diese hat eine Gewebshypoxie zur Folge, woraus sich dann eine metabolische Azidose entwickelt, die obligatorisch beim Schock gefordert wird. Beim vorliegenden Versuchsmodell bestanden während des gesamten Versuchsablaufs unveränderte Verhältnisse in der Makrozirkulation. Auf Grund dieses hämodynamischen Verhaltens konnte die sich entwickelnde Schocksymptomatik allein auf die mikrozirkulatorischen Veränderungen zurückgeführt werden. Eine direkte Möglichkeit zur Beurteilung der Mikrozirkulation ist jedoch nur durch eine Intravitalmikroskopie möglich, die ihrerseits gerade im Schock geschehen aus methodischen Gesichtspunkten besonders

problematisch ist. Eine indirekte, jedoch aussagekräftige Meßgröße für die Verhältnisse in der Mikrozirkulation stellt das Verhalten der Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus dar.

Die ersten Untersuchungen hierzu wurden von Brüner und Butzengeiger vorgelegt, die eine Abnahme des O_2 -Verbrauches bei Tieren im hämorrhagischen Schock nachwiesen (74). Später stellten Crowell und Smith eine feste Beziehung zwischen dem Schweregrad der Schädigung im hämorrhagischen Schock und der Abnahme des O_2 -Verbrauches fest (75). Neuhof zeigte im tierexperimentellen hämorrhagischen Schock die direkte Beziehung der vom Organismus eingegangenen O_2 -Schuld und der Perfusionsschuld der Kreislaufperipherie auf (49). Die Bedeutung der Messung der O_2 -Aufnahme als Parameter eines Schockgeschehens beschränkte sich nicht nur auf den hämorrhagischen Schock. Sie konnte auch für andere Schockformen nachgewiesen werden (32,76,77).

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde die O_2 -Aufnahme des Gesamtorganismus an wachen Kaninchen gemessen, die bei einer konstanten Außentemperatur von $25^{\circ}C$ gehalten wurden. Da der aktuelle O_2 -Bedarf der Versuchstiere nicht bekannt war, wurde zur Entscheidung, ob die aktuelle O_2 -Aufnahme den Bedürfnissen

des Organismus entsprach, der zentral-venöse pH hinzugezogen. Ein Abfall des zentral-venösen pH-Wertes war bei Ausschluß einer respiratorischen Azidose Ausdruck der Minderversorgung der Kreislaufperipherie mit Sauerstoff. Von Beginn der Endotoxin-Infusion an zeigte die mittlere O_2 -Aufnahme einen kontinuierlichen Abfall, der gegenüber dem Ausgangswert zum ersten Male nach 2,5 Stunden signifikant war ($p < 0,05$). Beim Tode der Tiere lag die O_2 -Aufnahme weit unter der Hälfte des Ausgangswertes (s. Abb. 2).

Nach der Verlaufskurve der O_2 -Aufnahme kam es schon kurze Zeit nach Endotoxin-Infusionsbeginn zu einer Verschlechterung der peripheren Gewebsdurchblutung, die sich während des Versuches immer deutlicher manifestierte. Gleichzeitig entwickelte sich eine metabolische Azidose. Wie die Abbildung 3 zeigt, stieg der punktuell gemessene zentral-venöse pH in der Initialphase zunächst an. Später verlief die Kurve der pH-Messungen der Kurve der O_2 -Aufnahme parallel und erreichte beim Tode der Tiere einen mittleren Wert von 6,9. Der anfängliche, oft deutliche Anstieg in den alkalischen Bereich war durch die vermehrte Abgabe von CO_2 bei einer Zunahme der Atemtiefe bedingt. Dieses Verhalten wurde an den vergrößerten Atemschwankungen der Vorhofdruckkurve sowie an den verstärkten Atemexkursionen sichtbar. Eine

initiale, respiratorische Alkalose war auch beim Menschen im septischen Schock nachgewiesen worden. Sie gilt als besonders wertvolles Erstsymptom dieses schweren Krankheitsbildes (78,79). Die zunächst unterschiedlichen Kurvenverläufe von O_2 -Aufnahme und zentral-venösem pH machten die größere Empfindlichkeit der O_2 -Aufnahme deutlich. Die O_2 -Aufnahme zeigte sofort die verschlechterte Gewebsdurchblutung an, wohingegen der pH-Wert gegenregulatorisch über die Atmung in den ersten beiden Stunden noch normale Verhältnisse vortäuschte.

Im Vergleich mit dem Verlauf der O_2 -Aufnahme zeigte die Temperaturkurve einen verzögerten Abfall, der erst nach 3 Stunden signifikant wurde ($p < 0,05$). Auf Grund der pyrogenen Eigenschaften des Endotoxins kam es zu Versuchsbeginn bei der Hälfte der Tiere zu einem Temperaturanstieg (80). Dieser Anstieg, der sich in der Größenordnung von $0,2 - 0,9^{\circ}C$ bewegte und in den ersten beiden Stunden nach Endotoxin-Infusionsbeginn stattfand, kam nur in den Einzelverläufen nicht jedoch in der Mittelwertkurve zum Ausdruck. Diese anfänglich unterschiedliche Reaktion der Kerntemperatur hatte aber kein verändertes Verhalten der Versuchstiere auch bei den übrigen Parametern zur Folge.

Die arterielle O_2 -Sättigung war in den

ersten Stunden nur unwesentlich verändert. Während der letzten 3 Stunden vor dem Tode der Versuchstiere fiel sie aber steil ab und lag bei Versuchsende im Mittel bei 72,9 %. Da die O_2 -Sättigung des Blutes abhängig ist vom pO_2 , vom pH, vom pCO_2 und von der Temperatur, müssen diese Größen zur Beurteilung der im Versuchsablauf gemessenen O_2 -Sättigungswerte hinzugezogen werden. Der S-förmige Verlauf der O_2 -Bindungskurve zeigt die geringe Abhängigkeit vom pO_2 im Bereich von 60 bis 100 mmHg. Da der pO_2 während der gesamten Versuchsdauer diesen Bereich nicht verlies, konnte er nicht den entscheidenden Einfluß auf den Verlauf der O_2 -Bindungskurve und somit die O_2 -Sättigung haben. Vielmehr war die Erniedrigung des pH-Wertes durch einen vermehrten Anfall von CO_2 und sauren Metaboliten im Blut dafür verantwortlich. Durch die Zunahme von CO_2 im Blut wird das Gleichgewicht HbO_2 nach $Hb + O_2$ verschoben. Entsprechend steigt der O_2 -Partialdruck im Blut an. Die O_2 -Sättigung sinkt dagegen ab. Handelt es sich nicht wie im vorliegenden Fall nur um eine respiratorische Azidose, sondern in erster Linie um eine Laktazidose, so wird die O_2 -Bindung an das Hämoglobin in der Lunge noch zusätzlich erschwert. Die Erniedrigung der Körpertemperatur hatte im vorliegenden Fall nur einen zu vernachlässigenden Einfluß auf die O_2 -Bindung des

Blutes. Entscheidend wirkte sich das Absinken des pH-Wertes und der Anstieg des $p\text{CO}_2$ auf die O_2 -Sättigung aus. Dieser Vorgang wurde durch die zunehmende Minderversorgung des Gewebes noch akzentuiert.

Die arterio-venöse O_2 -Differenz stieg zu Beginn nur geringfügig, gegen Ende der Versuche aber steiler an. Nach der unblutigen indirekten Methode der Bestimmung des HZV nach dem Pick'schen Prinzip ist der Lungendurchfluß direkt proportional der O_2 -Aufnahme/min und umgekehrt proportional der arterio-venösen O_2 -Differenz. Das bedeutet, daß selbst bei gleichbleibender O_2 -Aufnahme/min bei einer Zunahme der arterio-venösen O_2 -Differenz der Lungendurchfluß abnimmt. Da der Lungendurchfluß dem Herzzeitvolumen gleichzusetzen ist, weist eine vergrößerte arterio-venöse O_2 -Differenz auf ein erniedrigtes Herzzeitvolumen und damit auf eine ungenügende Gewebsdurchblutung hin. Vermehrte Ausschöpfung des Blutes an Sauerstoff und verminderte O_2 -Aufnahme im Verlauf des Experimentes belegten ein deutlich abgesunkenes HZV und somit ein entsprechend niedriges Sauerstoffangebot an die Gewebsperipherie. Mit Hilfe der Thermo-Dilutions-Methode konnte kürzlich dieses Verhalten bestätigt werden (81).

Der arterielle und zentral-venöse $p\text{O}_2$ zeigte während der Versuche im Mittel einen unauffälligen

Verlauf. Erst in den letzten beiden Stunden fiel der pO_2 gering ab. Der arterielle und zentral-venöse pCO_2 stieg zwei Stunden vor Versuchsende an, wobei der zentral-venöse pCO_2 schließlich das Doppelte seines Ausgangswertes erreichte. Der terminale Anstieg des zentral-venösen pCO_2 war durch die sich ausbildende starke Azidose mitverursacht, wobei der arterielle pCO_2 zunächst noch durch die kompensatorisch vermehrte Elimination von CO_2 durch die Lunge im Normbereich gehalten wurde. Der später ebenfalls ansteigende arterielle pCO_2 deutete wie auch die absinkende arterielle O_2 -Sättigung auf eine zunehmende Störung der Lungenfunktion hin. Inwieweit diese durch morphologische Veränderungen der Lunge oder durch eine Störung der Ventilation bedingt war, ließ sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht mit Sicherheit entscheiden.

Dagegen unterstrichen die terminal nur gering veränderten Blutgase die Annahme, daß die Verringerung der O_2 -Aufnahme nur zu einem kleinen Teil der Lungenfunktionsstörung zu zuschreiben war. Der nur geringe Hb-Abfall von 9,64 g% auf 8,16 g% schloß eine Verminderung der O_2 -Transportkapazität aus und konnte damit für die erniedrigte O_2 -Aufnahme des Organismus nicht verantwortlich sein. Im überwiegenden Maße war vielmehr die unzureichende Durchblutung der

Kreislaufperipherie infolge eines verkleinerten Herzzeitvolumen als Ursache für den Abfall der O_2 -Aufnahme anzusehen.

Die hämodynamischen Parameter blieben unter der kontinuierlichen Endotoxin-Infusion nahezu unverändert. Dieses Verhalten stand im auffälligen Gegensatz zu den hämodynamischen Veränderungen nach einer einmaligen Endotoxin-Injektion, bei der ein biphasischer Verlauf im Druckverhalten ein gut belegter Befund ist (82,83,84). Bei dem vorliegenden Versuchsmodell stieg der arterielle Blutdruck 2 bis 3 Stunden vor dem Tode an. Dieser Anstieg beruhte auf einer maximalen Vasokonstriktion, da gezeigt werden konnte, daß das Herzzeitvolumen zu diesem Zeitpunkt bereits abgefallen war. Dem Tode der Tiere ging ein schneller Blutdruckabfall voraus, der etwa 15 Minuten vorher einsetzte. Der zentrale Venendruck blieb während der gesamten Versuchszeit konstant. Die Herzfrequenz stieg in den ersten 2 Stunden signifikant ($p < 0,05$) an, fiel aber im weiteren Verlauf kontinuierlich ab. Besonders im letzten Versuchsdrittel wurde deutlich, daß die Tiere nicht mehr in der Lage waren das zunehmend kleiner werdende Herzzeitvolumen mit einer Frequenzsteigerung zu beantworten. Fast alle Tiere wiesen in den letzten Stunden einen deutlichen Abfall der Herz-

frequenz auf, der gegenüber dem Ausgangswert signifikant ($p < 0,05$) war (Abb. 1). Bemerkenswerterweise veränderte sich die Atemfrequenz weder zu Beginn der Endotoxin-Infusion noch später kompensatorisch entsprechend der sich verstärkenden Azidose. Allerdings liessen die vergrößerten Atemschwankungen in der Vorhofdruckkurve, die sichtbar verstärkten Atemexkursionen und die initiale Alkalose auf eine Zunahme der Atemtiefe in der frühen Versuchsphase schließen.

Die zur Prüfung der Nierenfunktion durchgeführten Untersuchungen zeigten bereits kurz nach dem Beginn der Endotoxin-Infusion charakteristische Veränderungen, die im Sinne einer hypoxischen Tubulusschädigung zu deuten waren. Bei zwei Drittel der Versuchstiere stieg die Urinausscheidung innerhalb der ersten 3 Stunden gegenüber den tageszeitlich gleichen Werten des unbehandelten Kontrollkollektivs signifikant ($p < 0,0005$) an. Nach dem Erreichen der maximalen Ausscheidung am Ende der 3. Stunde sank sie steil ab und verblieb danach im Streubereich der Kontrolltiere (Abb. 6). Die Kreatinin-Clearance, die beim Kaninchen der Inulin-Clearance entspricht (85,86), lag während der ersten 2 Stunden im Streubereich des Kontrollkollektivs, fiel dann aber langsam ab (Abb. 6). Obwohl das Glomerulumfiltrat in

der 3. Stunde nach Versuchsbeginn schon stark vermindert war, erreichte die Urinausscheidung erst zu diesem Zeitpunkt ihr Maximum. Die Veränderungen von Urinausscheidung und Glomerulumfiltrat fanden ihre Ursache in der verminderten Rückresorption des Natriums. Die vorwiegend im aufsteigenden Schleifenschenkel stattfindende Na-Rückresorption baut den erforderlichen Gradienten für das medulläre Gegenstromsystem auf. Verringert sich die Na-Rückresorption muß demnach die Wasserausscheidung zunehmen, obwohl sich gleichzeitig auch das Glomerulumfiltrat verkleinert.

Sofort nach Endotoxin-Infusionsbeginn stieg die Na-Ausscheidung steil an und erreichte ihren höchsten Wert eine Stunde nach Versuchsbeginn. Danach sank sie zunächst steil, dann langsamer bis in den unteren Bereich der Kontrollgruppe ab (Abb. 7). Die prozentuale Na-Rückresorption ließ ebenfalls sofort eine Verschlechterung der Tubulusfunktion erkennen, lange bevor sich bei den Tieren ein Schockzustand ausgebildet hatte (Abb. 7).

Etwa ein Drittel der Versuchstiere zeigten von den oben beschriebenen Veränderungen ein abweichendes Verhalten. Hier fiel die Urinausscheidung unmittelbar nach Endotoxin-Infusionsbeginn ab. Die Kreatinin-Clearance lag bereits zu Beginn auffallend

tief, zeigte aber im Kurvenverlauf Parallelen mit der oben beschriebenen Versuchstiergruppe (Abb. 6). Die absolute Na-Ausscheidung nahm in der ersten Stunde geringgradig zu. Später stellte sie sich auf einen gleichbleibend tiefen Wert ein. Die prozentuale Na-Rückresorption lag im unteren Bereich des Vergleichskollektivs. Sie wies aber keinen auffälligen Verlauf auf (Abb. 7). Warum sich diese Gruppe der Versuchstiere in seiner Nierenfunktion unterschiedlich verhielt, konnte nicht befriedigend geklärt werden. Auch die Morphologie der Nieren gab keinen weiteren Aufschluß über das unterschiedliche funktionelle Verhalten der beiden mit Endotoxin behandelten Versuchstiergruppen.

Die charakteristischen, sehr schnellen Veränderungen der Urin- und Natriumausscheidung sowie des Glomerulumfiltrates zu Beginn der Endotoxin-Infusion ließen einen spezifischen pathophysiologischen Mechanismus vermuten.

Mit 25 % des Herzzeitvolumens liegt der Anteil der Nierendurchblutung bezogen auf die Gesamtdurchblutung des Organismus sehr hoch. Die Verteilung des Blutvolumens innerhalb der Niere ist aber nicht gleichmäßig. Vielmehr durchströmt 90 % des Blutvolumens die Nierenrinde (87). Dies ist verständlich, da der O_2 -Verbrauch der Nierenrinde,

gebunden an die mitochondrienreichen Zellen bestimmter Tubulusabschnitte, durch lebhaft oxydative Stoffwechselvorgänge sehr groß ist. Kramer und Deetjen (88) konnten zeigen, daß der bestimmende Faktor für den O_2 -Verbrauch die energieerfordrige Rückresorption des Natriums im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife ist. Für die aktive Rücknahme von 1 mval Natrium werden 0,8 ml O_2 benötigt (89). Zwei Drittel des gesamten renalen O_2 -Verbrauches werden damit für die Na-Rückresorption verbraucht, wobei die Rinden-Mark-Grenze den größten Bedarf aufweist (90). Weiterhin konnten Gerlach und Mitarb. (91) und Deuticke und Gerlach (92) zeigen, daß bei akutem O_2 -Mangel bereits nach 5 Sekunden eine starke Verminderung der energiereichen Nucleosid-Triphosphate und ein gleichzeitiger Anstieg der Orthophosphate erfolgt.

Thurau und Mylle (93) sowie Schneermann und Mitarb. (94) konnten mit Hilfe der Mikropunktionstechnik des Einzelnephrons der Rattenniere nachweisen, daß die ionale Zusammensetzung der Tubulusflüssigkeit im Bereich der Macula-densa zu einer Veränderung des Filtrates des dazugehörigen Glomerulums führt.

Am Übergang der Henle'schen Schleife zum distalen Konvolut befinden sich besonders gebaute

Tubuluszellen, die Macula-densa-Zellen, die wiederum Kontakt mit reninhaltigen Epitheloidzellen in der Wand der afferenten Glomerulumarteriole haben. Tubulus und Arteriole liegen hier sehr eng zusammen. Diese funktionelle und anatomische Einheit von Macula-densa-Zellen und reninhaltigen Epitheloidzellen wird als juxtaglomerulärer Apparat bezeichnet. Physiologischerweise befindet sich in diesem Bereich innerhalb des Tubuluslumens eine hypotone Flüssigkeit, da beim Durchströmen der Henle'schen Schleife Natrium zum Aufbau des Gegenstromsystems aktiv rückresorbiert wird. Kommt es zu einer Natriumkonzentrationserhöhung am Ende der Henle'schen Schleife, wird dies von den Macula-densa-Zellen registriert und die Epitheloidzellen zur Reninsekretion veranlaßt. Brown und Mitarb. (95) machen eine renininduzierte, lokale Angiotensin II-Wirkung für die Konstriktion der afferenten Arteriole verantwortlich, was zur Abnahme der Durchblutung und zur Verminderung des Glomerulumfiltrates führt. Dieser Rückkopplungsmechanismus kann bei einer genügend hohen NaCl-Konzentration an den Macula-densa-Zellen zum völligen Sistieren des Glomerulumfiltrates führen. Dabei spielt die Gesamtosmolarität der Tubulusflüssigkeit keine Rolle (96), sondern nur das intrazellulär wirksame Natrium in den Macula-densa-Zellen, wobei Cl-Ionen hierzu notwendig sind (97).

Einem Anstieg des intratubulären Natriums muß wie oben beschrieben ein Sauerstoffmangel des tubulusepithels vorausgehen. Die Versuche von Thureau und Schneermann (94,98) wurden in renaler Ischämie oder in hämorrhagischer Hypotension durchgeführt, wodurch die Schädigung der tubulären Zellfunktion über einen O_2 -Mangel erklärt ist. Die vorliegenden Ergebnisse ließen auch unter der kontinuierlichen Endotoxin-Infusion auf eine hypoxische tubuläre Schädigung schließen. Als Zeichen hierfür konnte die von Anfang an zunehmende Minderung der Na-Rückresorption gewertet werden. Mit der in den ersten Stunden erhöhten Na-Ausscheidung ging ein erhöhter Wasserverlust einher. Auf Grund des allmählich in der Bilanz wirksam werdenden Rückkopplungsmechanismus fiel das Glomerulumfiltrat nach der zweiten Stunde deutlich ab und verhinderte damit einen weiteren für den Organismus innerhalb kurzer Zeit tödlichen Natriumverlust.

Der während des gesamten Versuchsablaufes weitgehend unveränderte arterielle Druck zeigte seinerseits, daß die oben beschriebenen Rückkopplungsmaßnahmen nicht auf eine druckpassive Senkung des Glomerulumfiltrates zurückzuführen waren. Vielmehr schien das Endotoxin bzw. die durch das Endotoxin liberierten Mediatoren eine vasokonstriktorische Wirkung auf die Nierenarterien auszuüben, die auch an

denervierten Nieren nachweisbar ist (86,99,100,101). Zudem mußte angenommen werden, daß die aktivierte intravaskuläre Gerinnung die renale Funktionseinschränkung verstärkte, da relativ früh eine Verlegung der glomerulären Kapillaren durch Thromben eintrat. So konnten in einigen Fällen bereits nach der 3. bis 4. Stunde nach Endotoxin-Infusionsbeginn Thromben in den Glomerulumschlingen nachgewiesen werden.

Eine ganz wesentliche Rolle im Verlauf des Endotoxinschocks kommt der aktivierten intravaskulären Gerinnung zu. So fallen bereits kurz nach Endotoxin-Gabe die Thrombozyten kontinuierlich ab (102,103). McKay, Hardaway und Robb beobachteten zu diesem Zeitpunkt im Licht und Elektronenmikroskop aggregierte Thrombozyten in der Lungenendstrombahn (104,105,106). Es lag nahe, die akute Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf nach der einmaligen Endotoxin-Injektion auf die mechanische Verlegung durch Thrombozytenaggregate zurückzuführen. Wie Neuhof und Kaufmann (107) an thrombozytenarmen Kaninchen im Endotoxinschock nachweisen konnten, kann jedoch kein quantitativer Zusammenhang zwischen der erwähnten Kreislaufreaktion und dem Verbrauch der Thrombozyten durch die Entstehung von Thrombozytenaggregaten in der Lungenendstrombahn bestehen. Auch die Freisetzung von vaso-

aktiven Substanzen aus Thrombozyten als Ursache der Widerstandserhöhung ist auf Grund der von Neuhoof und Kaufmann vorgelegten Befunde nicht wahrscheinlich.

Die ersten Fibrinmonomere als Zeichen der aktivierten plasmatischen Gerinnung lassen sich bereits nach 30 Minuten nachweisen. Nach zwei Stunden fällt der Äthanol-Test in allen Fällen positiv aus (108). Auch die von uns durchgeführten Untersuchungen des Gerinnungssystems waren im Sinne der zunehmenden Verbrauchskoagulopathie verändert. Hierbei zeigte sich zunächst eine Hyperkoagulabilität, die im Kurvenverlauf der Faktoren II und V zur Darstellung kam (Abb. 4). Die Faktoren II und V ließen den erhöhten Umsatz in Form einer Steigerung ihrer Aktivität bis zur zweiten Stunde nach Endotoxin-Gabe erkennen. Als Folge des nicht mehr zu kompensierenden Verbrauches kam es anschließend zu einem zunehmenden Abfall der Aktivität. Die partielle Thromboplastinzeit (Abb. 4), in der die Faktoren des endogenen Systems V, VIII, IX, X, XI und XII eingehen, zeigte im 4- und 6-Stundenwert eine hochsignifikante Verlängerung ($p < 0,0005$). Der Fibrinogenspiegel sank bis auf 69 % des Ausgangswertes ab (Abb. 4). Im Thromboelastogramm nahm die r- und die k-Zeit kontinuierlich zu und die maximale Amplitude verminderte sich deutlich (Abb. 5).

Um das Ausmaß der Veränderungen an den Organen Niere, Lunge, Leber, Nebenniere und Duodenum zu dokumentieren, wurde außer der makroskopischen Beurteilung von diesen Organen histologische Schnitte angefertigt und ausgewertet. Die Befunde im Bereich der Niere ließen am ausgeprägtesten den abgelaufenen intravaskulären Gerinnungsprozess erkennen. So waren schon innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Endotoxin-Gabe bei einem Drittel der Versuchstiere 50-100 % der Glomerula thrombosiert. Bei den Tieren, die länger als 4 Stunden der Endotoxin-Infusion ausgesetzt waren, erhöhte sich der Anteil 50-100 % thrombosierter Glomerula sogar auf 94 % (Tab. 3). Im Verlauf der intravaskulären Gerinnung wurde offensichtlich die Kapillarstrecke der Einzelglomerula in ihrer gesamten Länge verlegt. Ein zeitliches Fortschreiten der Befunde ließ sich an den Glomerula nur schwer ablesen, da nach der 4. Stunde bei fast allen Tieren (94 %) sämtliche Glomerula befallen waren. Im Gegensatz dazu war ein deutliches Fortschreiten des Ausmaßes tubulärer Nekrosen mit zunehmender Versuchsdauer erkennbar (Tab. 5).

Eine zeitliche Beziehung zwischen histologischem Befund und Nierenfunktion war nach den vorliegenden Ergebnissen nicht möglich. Dagegen fand Beller diesen Zusammenhang zwischen der Urinausscheidung und den Fibrinniederschlägen in den Glomerula (46). Kaninchen mit Fibrinniederschlägen

in den Glomerula wiesen einen biphasischen Verlauf der Urinausscheidung auf. Einer zunächst oligurischen Phase bis zur fünften Stunde nach Endotoxin-Infusionsbeginn schloß sich ein polyurischer Zeitraum an. Kaninchen ohne Fibrinniederschläge in den Glomerula zeigten diese zweite polyurische Phase nicht. Aus unseren Befunden war lediglich ersichtlich, daß mit dem vermehrten Auftreten der Fibrinniederschläge in den Glomerula ab der vierten Stunde die Kreatinin-Clearance und die Urinausscheidung bereits stark abgefallen waren und von da an nur noch geringfügig weiter zurückgingen. Dies steht in einem gewissen Widerspruch zu den von Beller vorliegenden Befunden, da bei seinen Versuchen mit dem Auftreten der ersten Fibrinniederschläge die polyurische Phase begann.

In der Lunge, dem zweiten wichtigen Schockorgan, wurden fibrinhaltige Thromben vorwiegend in Kapillaren und Venolen, Blut- und Fibrinaustritte in die Alveolen als Zeichen einer abgelaufenen intravaskulären Gerinnung histologisch nachgewiesen. Daneben wurden Veränderungen am Lungenparenchym selbst beobachtet. Die Alveolarsepten waren durch ein Ödem sowie durch eine Infiltration von histiozytären Zellelementen verbreitert. weiterhin bestand eine Abschlüpfung der Alveolardeckzellen, eine Auflockerung der Gefäßwände, eine periarterielle leukozytäre Infiltration, die oft auf die Gefäßwand übergriff, sowie

ein perivaskuläres Ödem. Obwohl die Lunge während des Versuchsablaufes vielfältige morphologische Veränderungen erfuhr, konnte keine eindeutige Beziehung zwischen dem Schweregrad der Schädigung und der Versuchszeit nachgewiesen werden. Schon sehr früh, d.h. im 4-8 Stundenabschnitt (Tab. 1 und 2), traten schwere Veränderungen auf, die zwar bei fortschreiten= der Versuchszeit weiter zunahmen, oft zeigten die am längsten überlebenden Tiere jedoch nur mässige Veränderungen. Trotz der in der Regel schweren morphologischen Befunde verfügte die Lunge im Gegensatz zur Niere über eine offensichtlich sehr weit gespannte Kompensationsfähigkeit, so daß die Auswirkungen auf die Lungenfunktion und somit die Mikrozirkulations= störung erst im Terminalstadium erkennbar waren.

An der Leber führte die intravaskuläre Gerinnung zu disseminierten Fibrinniederschlägen in den kleinen Gefäßen und zu Einzelzell- und Gruppenzellnekrosen. In nahezu allen histologischen Präparaten der Leber waren nach vierstündiger Endotoxin-Infusion Thromben der verschiedenen Schweregrade in den Gefäßen zu finden (Tab. 8).

Nebenniere (Tab. 6) und Duodenum (Tab. 7) boten ein weniger ausgeprägtes morphologisches Bild. Dabei scheint die Nebenniere wie beim klassischen Sanarelli-Schwartzman-Phänomen eine gewisse Sonder=

stellung in Bezug auf die Geringfügigkeit der Veränderungen einzunehmen (109,110,111).

Bei den 35 Versuchen mit einer kontinuierlichen Endotoxin-Infusion über 10 Stunden wurde eine durchschnittliche Überlebenszeit von 9 Stunden und 37 Minuten mit einer Abweichung von 5 Stunden und 31 Minuten ermittelt. Diese große Streuung um den Mittelwert zeigte das unterschiedliche Verhalten der Kaninchen gegenüber dem Endotoxin bei schließlich gleichartiger Schädigung. Dabei ließ sich die von Fukuda (112), Vègh und Kovats (113) beschriebene jahreszeitliche Abhängigkeit der Empfindlichkeit auf das verwendete Endotoxin nicht feststellen.

Bei dem vorliegenden Versuchsmodell wurden bei intakten Verhältnissen in der Makrozirkulation eine frühzeitige Abnahme des Herzzeitvolumens beobachtet, die auf eine Störung im Bereich der Mikrozirkulation schließen ließ. Hierfür sprachen in besonderem Maße die funktionellen Veränderungen der Niere, die bei einem Großteil der versuchstiere bereits in den ersten Stunden nach Endotoxin-Gabe im Sinne eines zirkulatorischen Nierenversagens verändert waren. Die frühzeitig aktivierte intravaskuläre Gerinnung sowie

das morphologische Bild der untersuchten Organe sprachen für eine bedeutende Rolle der Gerinnungsprozesse bei der Ausbildung des protrahiert ablaufenden Schockgeschehens. Es wurde deshalb versucht, durch eine prophylaktische Heparinisierung die Bedeutung der intravaskulären Gerinnung in der Pathogenese des vorliegenden Schockmodells weiter abzuklären.

Good und Thomas (114) beschrieben 1953 beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen eine günstige Wirkung des Heparins. Sie vermochten in ihren Versuchen am Kaninchen mit einer Heparin-Injektion sowohl die generalisierte als auch die lokale Sanarelli-Schwartzman-Reaktion zu verhindern. Die Wirkung der Heparin-Injektion wurde jedoch nur dann beobachtet, wenn sie zur Zeit der auslösenden Endotoxin-Injektion gegeben wurde. Der Abfall der Thrombozyten und das Auftreten einer Leukopenie war durch das Heparin nicht beeinflussbar. Diese Befunde wurden später von McKay und Shapiro (20), Bohle, Sitte und Miller (115), sowie von Kleinmayer und Mitarb. (103) bestätigt. Da zur Verhinderung der bilateralen Nierenrindennekrosen Heparindosen in einer Größenordnung nötig waren, die weit über der Dosierung zum Erreichen eines antikoagulatorischen Effektes lagen, diskutierten Good und Thomas noch eine zusätzliche Wirkung des Heparins.

In neueren Untersuchungen von Hansson und Thyssell (116), sowie Glanzmann und Glanzmann-Zapel (117) wurde diese Annahme weiter gestützt. Mit einer einmaligen Dosis von 500 IE/kg Heparin konnte eine doppelgipflige Freisetzung von Histaminase innerhalb der ersten Stunde ausgelöst werden. Dieser Befund wurde sowohl beim Menschen als auch bei anderen Säugetierspezies erhoben.

Durch diese Untersuchungen scheint die Beantwortung der Frage näher gerückt zu sein, warum eine prophylaktische Heparinisierung nicht nur die Thrombosierung der Endstrombahn, sondern auch den im Gefolge des generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomens auftretenden Kreislaufchock verhindert. Bei unserer Kontrollgruppe, die nur mit einer gleich hoch dosierten Heparin-Infusion wie die Hauptversuchstiergruppe behandelt wurde, konnten keine Veränderungen der gewählten Parameter festgestellt werden.

Auch unter zusätzlicher Endotoxin-Gabe zeigten die heparinisierten Versuchstiere weitgehend unveränderte Verhältnisse in ihrem hämodynamischen Verhalten. Lediglich der arterielle Blutdruck sank in den letzten Stunden geringgradig ab. Die Blutgase verhielten sich zunächst unauffällig. In den letzten vier Stunden vor Versuchsende sank der arterielle pO_2 im Mittel auf 69,8 mmHg ab und der venöse pCO_2

stieg auf 35,3 mmHg an. Eine Progredienz ließ sich in dieser Veränderung nicht erkennen, da der Kurvenverlauf in allen Fällen nahezu konstant war. Aus diesen Befunden eine Lungenfunktionsstörung abzuleiten schien nicht möglich. Nur in einem Fall konnte sicher eine Lungenfunktionsstörung nachgewiesen werden. Es handelte sich hier um das einzige Versuchstier das Lungenveränderungen des Stadiums II aufwies. Bei allen übrigen Tieren war eine Lungenfunktionsstörung unwahrscheinlich. Bei nur mäßig ausgeprägten morphologischen Befunden (Stadium I) würden wir den beobachteten leichten Abfall des arteriellen pO_2 , der arteriellen O_2 -Sättigung und den geringen Anstieg des venösen pCO_2 mit einer allgemeinen Reduzierung der vitalen Vorgänge in Zusammenhang bringen. Die gefundenen Verringerungen der Atemschwankungen in der Vorhofdruckkurve bedeutete, daß die Tiere in den letzten Stunden nur oberflächlich atmeten. Sie vergrößerten damit den Anteil des Totraumvolumens am Atemvolumen, was ein geringeres Abrauchen des CO_2 und eine verminderte Aufnahme von Sauerstoff zur Folge hatte. Bei geringem Abfall der O_2 -Aufnahme und der sich geringfügig vergrößernden arterio-venösen O_2 -Differenz ließ sich nach dem Fick'schen Prinzip auch in dieser Versuchstiergruppe ein abnehmendes Herzzeitvolumen ermitteln. Für die verringerte Durch-

blutung der Kreislaufperipherie sprach ebenfalls die sich langsam entwickelnde metabolische Azidose, die im Mittel nach 24 Stunden einen Wert von 7,30 im zentralvenösen Blut aufwies. In gleichem Sinne war die auf 38,5 °C abgesunkene Rektaltemperatur zu deuten.

Auch die histologischen Befunde der Lunge zeigten den günstigen Effekt der Heparinisierung, wenngleich die schädigende Wirkung des Endotoxins selbst auf das Lungenparenchym nicht verhindert werden konnte. So fand sich eine Verdickung der Alveolarsepten, eine Abschlüfferung der Alveolardeckzellen, eine Auflockerung der Lamina muskularis der Gefäßwände, ein periarterielles Ödem und bei der Hälfte der Tiere Blutungen in den Alveolen. Diese Veränderungen waren aber bei Weitem nicht so ausgeprägt wie bei den Tieren unter einer alleinigen Endotoxin-Infusion. Dagegen konnte die erhebliche Thrombosierung der Lungengefäße bis auf zwei Fälle durch die Heparinisierung vollständig verhindert werden.

Die auffälligsten Ergebnisse, die bei den Versuchstieren unter einer alleinigen Endotoxin-Infusion beobachtet worden waren, fanden sich bei den Messungen der Nierenfunktion. Durch die prophylaktische Heparinisierung konnte die frühzeitig ein-

setzende Beeinträchtigung der tubulären Funktion zwar nicht vollständig aufgehoben werden, sie war aber nur an dem geringen initialen Anstieg der Na-Ausscheidung und dem dazu parallel verlaufenden Abfall der prozentualen Na-Rückresorption erkennbar. Später verliefen die Kurven im Streubereich der Kontrollgruppe. Die Urinausscheidung fiel nach einem leichten Anstieg in den ersten drei Stunden langsam ab, und bewegte sich zum Schluß im unteren Bereich der Kontrollgruppe. Parallel dazu erfolgte die Reduktion des Glomerulumfiltrates. Diese deutliche Beeinflussung der Nierenfunktion durch eine prophylaktische Antikoagulation sprach für die Bedeutung der intravaskulären Gerinnung bei der Ausbildung einer renalen Mikrozirkulationsstörung. Ob mögliche andere Wirkungen des Heparins wie die oben genannte Freisetzung von Histaminase einen günstigen Effekt bewirkten, muß durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden.

Trotz der prophylaktischen Heparinisierung konnten nicht alle Folgen einer Endotoxineinwirkung aufgehoben werden. Dies wurde sichtbar an den geringen Einzelzellnekrosen am Tubulussystem, am Darmepithel, am Nebennierenparenchym sowie an den Leberzellen, die teilweise Gruppenzellnekrosen aufwiesen.

Durch die Antikoagulation mit Heparin

wurde eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber den Tieren mit einer alleinigen Endotoxin-Infusion erreicht. Von 11 Kaninchen überlebten 9 Tiere den 24-stündigen Versuchsablauf. Zwei Tiere verstarben vorzeitig in der 16. bzw. 19. Stunde nach Endotoxin-Infusionsbeginn.

Die günstige Wirkung einer prophylaktischen Antikoagulation bei kontinuierlicher Endotoxingabe wurde besonders deutlich durch den Vergleich der entsprechenden Parameter unter alleiniger Endotoxin-Infusion. So fiel bei den heparinisierten Tieren der arterielle Blutdruck im Versuchsverlauf nur gering ab. Die Herzfrequenz blieb während der ganzen Versuchszeit konstant. Das Verhalten der Blutgase und die morphologischen Veränderungen an der Lunge ließen im Gegensatz zu den Versuchstieren mit alleiniger Endotoxin-Infusion eine Lungenfunktionsstörung unwahrscheinlich erscheinen. Die Minderdurchblutung der Kreislaufperipherie ließ sich zwar nicht vollständig verhindern, sie war jedoch nur gering ausgebildet. Als Zeichen hierfür konnte der nur geringe Abfall der O_2 -Aufnahme sowie die geringe Vergrößerung der arterio-venösen O_2 -Differenz gedeutet werden. Der Abfall des zentral-venösen Blut-pH und die Erniedrigung der Rektaltemperatur deuteten jedoch auf eine Reduktion energieverbrauchender Stoffwechselvorgänge

hin. Innerhalb der Versuchszeit von 24 Stunden wiesen somit die Versuchstiere unter einer Heparinprophylaxe keine Zeichen eines Kreislaufschockes auf.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 42 Kaninchen wurde eine 10-stündige Endotoxin-Infusion von 10 $\mu\text{g/kg/Std.}$ durchgeführt. Dabei entwickelten 97 % der Versuchstiere ein protrahiert verlaufendes Schocksymptom. Zwei Versuchstiere überlebten die vorgesehene Versuchsdauer von 24 Stunden. Alle anderen Tiere starben vorher im Schock und zwar im Mittel nach 9 Stunden und 37 Minuten.

Bei den durchgeführten Messungen erwies sich die O_2 -Aufnahme allen anderen Schockparametern an Empfindlichkeit und Aussagekraft überlegen. Von Beginn der Endotoxin-Gabe an zeigte sie einen kontinuierlichen Abfall. Die Rektaltemperatur reagierte demgegenüber deutlich träger. Der zentral-venöse pH-Wert wies zunächst einen leichten Anstieg in den alkalischen Bereich auf, fiel dann aber mit zunehmender Versuchsdauer immer stärker ab. Diese drei Parameter, O_2 -Aufnahme, Rektaltemperatur und zentral-venöser pH ließen durch ihre gleichgerichteten Veränderungen am ehesten ein protrahiert verlaufendes Schockgeschehen erkennen.

Die von Anfang an langsam zunehmende arterio-venöse O_2 -Differenz und der Abfall der O_2 -Aufnahme ließen entsprechend dem Fick'schen Prinzip eine frühzeitige und im Versuchsverlauf zunehmende Verringerung des Herzzeitvolumens erkennen.

Die Blutgase verhielten sich zunächst unauffällig. Der zum Versuchsende jedoch im Mittelwert gering abgefallene pO_2 , der stark angestiegene pCO_2 und die morphologischen Veränderungen an der Lunge ließen eine Lungenfunktionsstörung wahrscheinlich erscheinen. Der Hb-Wert fiel nur geringgradig ab. Eine Minderung der O_2 -Transportkapazität konnte damit ausgeschlossen werden.

Die kreislaufphysiologischen Messungen zeigten bei dieser Art der Versuchsanordnung im Gegensatz zu der einmaligen Endotoxin-Injektion keine gerichteten Veränderungen. Der arterielle Blutdruck fiel erst wenige Minuten vor dem Tod der Versuchstiere ab, nachdem er Stunden zuvor über den Ausgangswert angestiegen war. Dieses hämodynamische Verhalten wird bei zunehmender Verringerung des Herzzeitvolumens auf eine kontinuierliche Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes zurückgeführt. Die Herzfrequenz wies zunächst keine Änderungen auf und fiel in den letzten Stunden des Versuchsablaufes langsam ab. Der zentral-venöse Druck und die Atemfrequenz blieben während der gesamten

Versuchsdauer unverändert. Die kreislaufphysiologischen Größen konnten auf Grund ihres uncharakteristischen Verlaufes nicht zur Beurteilung eines Schockverlaufes bei diesem Modell herangezogen werden.

Eine wesentliche Bereicherung in der Früherkennung des Endotoxinschocks hatten die Messungen der Nierenfunktion ergeben. So trat unmittelbar nach der Endotoxin-Gabe, lange bevor sich eine Schocksymptomatik ausgebildet hatte, eine hypoxische Tubulusschädigung auf. Als Zeichen hierfür wurde der zunehmende Abfall der prozentualen Na-Rückresorption mit gleichzeitigem Anstieg der absoluten Na-Ausscheidung gewertet. Damit einhergehend wurde ein früher Anstieg der Urinausscheidung sowie ein zunehmender Abfall der Kreatinin-Clearance beobachtet. Auf Grund dieser Veränderungen wurde auf einen spezifischen intrarenalen Rückkopplungsmechanismus, wie er von Thureau beschrieben worden war, geschlossen. Dieses Verhalten traf auf zwei Drittel der Versuchstiere zu, während die davon abweichenden Kurvenverläufe bei einem Drittel der Versuchstiere nicht befriedigend erklärt werden konnten.

Auf die Endotoxin-Wirkung reagierte das Gerinnungssystem mit einer schnellen Aktivierung im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie. Bei den durchgeführten Untersuchungen wurde eine progrediente Ver-

längerung der partiellen Thromboplastinzeit, nach anfänglichem Anstieg eine Verringerung der Aktivität der Faktoren II und V sowie ein Abfall des Fibrinogenspiegels. Das Thromboelastogramm wies eine Verlängerung der r- und k-Zeit und eine Abnahme der maximalen Amplitude auf.

Das morphologische Substrat der intravaskulären Gerinnung, nämlich fibrin- und erythrozytenreiche Thromben, konnten in allen histologisch beurteilten Organen wiedergefunden werden. Daneben fanden sich aber auch eine Reihe von Veränderungen, die auf die Wirkung des Endotoxins selbst oder von Endotoxin-liberierten Mediatoren auf die Gewebestruktur herrühren können. An der Lunge kam dies durch eine ausgeprägte Abschilferung von Alveolardeckzellen, Blut- und Fibrinaustritt in die Alveolen, Auflockerung der Gefäßwand mit Einwabderung von leukozytären Zellen, einem periarteriellen Ödem sowie einer auffälligen Verbreiterung der Alveolarsepten durch Ödem bzw. Zellinfiltrate zum Ausdruck. Zwischen der gefundenen pathologisch-anatomischen Lungenstruktur und den gemessenen Blutgasen ließ sich nur in der Terminalphase eine direkte Beziehung herstellen. Die Glomerulumschlingen der Niere waren bereits nach über vierstündigem Versuchsverlauf zu 50-100 % thrombosiert. Das Ausmaß der Tubulusnekrosen zeigte eine zeitliche Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Eine Zuordnung

des morphologischen Befundes zur funktionellen Einschränkung war nicht sicher möglich. An den Organen Darm, Nebenniere und Leber wurden intravaskuläre Thromben, Einzelzell- und Gruppenzellnekrosen nachgewiesen. Darm und Nebenniere boten dabei deutlich geringere Befunde als die übrigen Organe.

Die Behandlung der Endotoxintiere mit einer prophylaktischen Heparinisierung wirkte sich bei allen 11 durchgeführten Versuchen günstig aus. Ein Schockstadium wurde bei den 9 Versuchstieren, die die Versuchsdauer von 24 Stunden überlebten, nicht beobachtet. Lediglich die beiden vorzeitig verstorbenen Tiere zeigten eine Schocksymptomatik. Die Entwicklung einer Lungenfunktionsstörung wurde verhindert. Der arterielle pO_2 fiel nur geringfügig ab, der pCO_2 stieg leicht an. Beide Werte lagen bei Versuchsende nicht im pathologischen Bereich. Die arterielle O_2 -Sättigung fiel geringgradig ab. Die histologischen Veränderungen der Lunge wurden deutlich vermindert, konnten aber nicht vollständig verhindert werden. Die unter alleiniger Endotoxin-Infusion beobachtete Störung der Nierenfunktion wurde in den ersten Stunden nach Endotoxin-Gabe deutlich abgeschwächt und im weiteren Verlauf dann vollständig aufgehoben. Die Versuchstiere schieden bis zum Versuchsende ausreichende Urinmengen aus. Die Kreatinin-Clearance,

die Na-Ausscheidung und die prozentuale Na-Rückresorption bewegten sich im Streuungsbereich des Kontrollkollektivs. Die Ausbildung von Thromben in den Nierengefäßen wurde in nahezu allen Fällen unterdrückt. Alle anderen morphologischen Veränderungen wurden durch die prophylaktische Heparinisierung in wesentlich geringerem Ausmaß als bei den Tieren unter alleiniger Endotoxin-Infusion beobachtet.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. NEUHOF, H., K. HUTH, H.G. LASCH :
Zur Klinik des Endotoxinschocks.
Anästhesie 211 Spalte 1 (1969)
2. LASCH, H.G. :
Zur Pathophysiologie und Klinik des Sanarelli-
Shwartzman-Phänomens. In: Gross, R., D. Voss (Hrsg)
Das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. Biochemie und
Kinetik des antihämophilen Globulins. Blutungen
bei portaler Hypertension.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1964
3. SCHRAMM, G., O. WESTPHAL und O. LÜDERITZ :
Über bakterielle Reizstoffe. III. Physikalisch-
chemisches Verhalten eines hochgereinigten
Coli-Pyrogens.
Z. Naturforsch. 7b, 594 (1952)
4. WESTPHAL, O., A. NOWOTNY, O. LÜDERITZ, H. HURNI,
E. EICHENBERGER und G. SCHÖNHOLZER :
Die Bedeutung der Lipoid-Komponente (Lipoid A)
für die biologischen Wirkungen bakterieller
Endotoxine (Lipopolysaccharid).
Pharm. Acta Helv. 33, 401 (1958)
5. RIBI, E., W. HASKINS, K. MILNER and M. LANDY :
Studies on the relationship between chemical
composition and biological properties of endotoxin.
Fed. Proc. 19, 247 (1960)
6. STETSON, C.A. :
Role of hypersensitivity in reactions to endotoxin.
In: Bacterial endotoxins (eds. W. Braun and M. Landy),
p. 658. New Brunswick (N.J.) : Rutgers Univ. Press
1964
7. GÖING, H. und P. KAISER :
Aufbau und Wirkungsweise bakterieller Endotoxine.
Ergeb. Mikrobiol. 39, 243 (1966)
8. GALANOS, C., RIETSCHEL, E., LÜDERITZ, O. et al. :
Interaction of lipopolysaccharides and lipid A
with complement.
Eur. J. Biochem. 19, 143 (1971)

9. ENDERLIN, F., A. LEUTENEGER, C. BURRI und J.P. GIGON :
Der Endotoxinschock in der Chirurgie. In: Ahnefeld,
F.W. und M. Halmágyi : Intensivtherapie beim
septischen Schock.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970, p. 60
10. NEUHOF, H. und H.G. LASCH :
Zur Pathogenese des Endotoxinschocks.
Sonderdruck aus Supplementum 2 zu Wiederbelebung,
Organersatz und Intensivmedizin. Pathogenese, Klinik
Prophylaxe und Therapie des Schocks.
D. Dietrich Steinkopff Verlag Darmstadt 1971
11. BABB, R. und V.L. SMITH :
Endotoxinschock bei Bakteriämie von gramnegativen
Keimen.
Fortschr. Med. 85, Nr. 19 (1967)
12. LUDWIG, H. :
Der Endotoxinschock in der Gynäkologie.
In: Ahnefeld, F.W. und M. Halmágyi : Intensiv-
therapie beim septischen Schock. Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New York 1970, p. 49
13. HALBERSTADT, E. und L. HELLER :
Der bakterielle Schock beim septischen Abort.
Münch. med. Wschr. 110, Nr. 38, 2122-27 (1968)
14. NEUHOF, H. und H.G. LASCH :
Im Druck - Der Chirurg
15. SANARELLI, G. :
De la pathogénie du choléra.
Le choléra expérimental. Ann. Inst. Pasteur 38:11 (1924),
16. SHWARTZMAN, G. :
A new phenomenon of local skin reactivity to B.
typhosus culture filtrate.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 25:560 (1928)
17. STETSON, C.A. :
Studies on the mechanism of the Shwartzman phenomenon.
Certain factors involved in the production of the
local hemorrhagic necrosis.
J. exp. Med. 93:489 (1951)
18. HÖRDER, M.H., B. KICKHÖFEN, F. WENDT :
Aktivierung der Fibrinolyse beim Menschen durch
ein bakterielles Pyrogen.
Klin. Wschr. 164 (1958)

19. LASCH, H.G. und F. RODRIGUEZ-ERDMANN :
Etude de l'influence du choc sur le système de coagulation dans le phénomène de Sanarelli-Shwartzman.
Hémostase 1:161 (1961)
20. Mc KAY, D.G. and S.S. SHAIRO :
 Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. I. In vivo (generalized Shwartzman reaction).
J. exp. Med. 107:353 (1958)
21. Mc KAY, D.G., S.S. SHAIRO, J.N. SHANBERGE :
 Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. II. In vitro.
J. exp. Med. 107:369 (1958)
22. MÜLLER-BERGHARD, G., K. MUTH, H.J. KLOCKE, H.G. LASCH :
 Blutlipide und intravasale Gerinnung in der Pathogenese des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens.
Schweiz. med. Wschr. 94:1519 (1964)
23. APITZ, K. :
 Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen.
Virchows Arch. path. Anat. 233:1 (1954)
24. FRIESAY, R., E. DIENENBERGER, G. SCHÖNHOLZER :
 Frühveränderungen in Niere und Milz nach ein- und zweimaliger intravenöser Injektion eines Endotoxins.
Schweiz. med. Wschr. 631 (1957)
25. GERBER, I.E. :
 The Shwartzman phenomenon in the kidney of rabbits.
Arch. Path. 21:776 (1936)
26. LASCH, H.G., D.L. FENN, K. MUTH and W. SANDRITTER :
 Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy.
A. J. Cardiol. 20:331 (1967)
27. THOMAS, L., R.A. GOOD :
 Studies on the generalized Shwartzman reaction. I. General observations concerning the phenomenon.
J. exp. Med. 96:605 (1952)
28. DAVIS, R.B., V.R. MEYER and W.L. BAILY :
 Serotonin release after injection of *E. coli* endotoxin in the rabbit.
Fed. Proc. 20:261 (1961)

29. HINSHAW, L.B., M.M. JORDAN and J.A. VICK :
Histamine release and endotoxin shock in the primate.
J. clin. Invest. 40:1631 (1961)
30. BRANDMARK, P.I. and B. URBASCHEK :
Endotoxins in tissue injury.
Angiology 18:667 (1967)
31. URBASCHEK, B. and R. VERSTEYL :
Increase of the effect of histamine by *E. coli*
endotoxin on the smooth muscle.
Nature (London) 207:763 (1965)
32. DUHOF, H. und E. GLASER :
Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus bei
Tier und Mensch.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 73:383 (1969)
33. SPINK, W.W., J. REDDIN, S.J. ZAK, M. PETERSON,
B. STARZECKI and E. SELJESKOG :
Correlation of plasma catecholamine levels with
hemodynamic changes in canine endotoxin shock.
J. clin. Invest. 45:78 (1966)
34. HEY, D., U. BUDINGER, H.G. LASCH :
Verbrauchskoagulopathie im Verbrennungsschock.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 75:481 (1969)
35. MÜLLER-BERGHaus, G. und H.G. LASCH :
Untersuchungen über Beziehungen zwischen Gefäß-
und Gerinnungsfaktoren beim Sarnelli-Schwartzman-
phänomen.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 9:335 (1963)
36. LEE, L. :
Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin
in the pathogenesis of the generalized Schwartzman
reaction.
J. exp. Med. 115:1065 (1962)
37. KUHN, W., W.H. GRAEFF :
Prophylaktische Maßnahmen beim septischen Abort.
In: Zander, J. (Hrsg.) : Septischer Abort und
bakterieller Schock. Springer Verlag Berlin-
Heidelberg-New York 1968
38. LASCH, H.G. und H. KUHNHOF :
Die Fibrinolysebehandlung des Schocks.
Internationales Symposium vom 29. Sept. 1969 ,
S. 355-360 v. Hiemeyer. F.K. Schattauer Verlag
Stuttgart-New York

39. SPINK, W.W. :
Medical progress. ACTH and adrenocorticosteroids
as therapeutic adjuncts in infectious diseases.
New Engl. J. Med. 257:979 (1957)
40. LILLEHEI, R.C., J.K. LONGERBEAM, J.H. BLOCK, W.G. MANAX:
The modern treatment of shock based on physiologic
principles.
Clin. Phar. Ther. 5:63 (1964)
41. MOTSAI, G.J., A. ALHO, T. JAEGER, R.H. DIETZMAN
and R.C. LILLEHEI :
Effects of corticosteroids on the circulation in
shock : experimental and clinical results.
Fed. Proc. Vol.29 Nr.6:1861 (1970)
42. EMERSON, T.E., J.R. and CARL C. GILL :
Effects of slow intravenous endotoxin infusion on
hemodynamics and survival in dogs.
J. Applied Physiol. 22 Nr.1:874 (1967)
43. BELLER, F.K. and H. GRAEFF :
Deposition of glomerular fibrin in the rabbit after
infusion with endotoxin.
Nature (London) 215:295 (1967)
44. GRAEFF, H. and F.K. BELLER :
Hematological studies during endotoxin infusion
in rabbits.
Throm. Diath. Haemorrh. Vol 20 Nr. 3/4:420 (1968)
45. BELLER, F.K. :
The role of endotoxin in disseminated intravascular
coagulation.
Throm. Diath. Haemorrh. 36 Suppl. 36:125 (1969)
46. BELLER, F.K., H. GRAEFF and F. GORSTEIN :
Disseminated intravascular coagulation during the
continuous infusion of endotoxin in rabbits.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 103:544 (1969)
47. EPSTEIN, H.D., F.K. BELLER and G.W. DOUGLAS :
Kidney tissue activator of fibrinolysis in
relation of pregnancy.
Obstet and Gynec. 32:494 (1968)
48. GRAEFF, H., P. MITCHELL and F.K. BELLER :
Fibrinolytic enzyme system of the kidney related
to renal function after infusion of endotoxin
in rabbits.
Lab. Invest. 19:169 (1968)

49. NEUHOF, H. :
Die Sauerstoffaufnahme des Organismus im hämorrhagischen Schock in Beziehung zu Veränderungen der Hämodynamik und Hämostase.
Habilitationsschrift Gießen (1970)
50. HALLWACHS, O. :
Sauerstoffverbrauch und Temperaturverhalten des unnarkotisierten Hundes bei Lufttemperaturen von -10°C bis $+35^{\circ}\text{C}$.
Pflügers Arch. 271:748 (1960)
51. RAUTENBERG, W., E. SIMON, R. THAUER :
Kältezittern unter äußerer und innerer Kältebelastung beim Hund in leichter Narkose.
Pflügers Arch. 277:214 (1963)
52. JESSEN, C. :
Auslösung von Hecheln durch isolierte Wärmung des Rückenmarks am wachen Hund.
Pflügers Arch. 297:53 (1967)
53. GLEICHMANN, U. und D.W. LÜBBERS :
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pflügers Arch. 271:431 (1960)
54. BARTJLS, H. und H. HARMS :
Die Sauerstoffdissoziationskurven fürs Kaninchen.
Pflügers Arch. 268:334 (1959)
55. HARTERT, S. :
Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.
Klin. Wschr. 26:577 (1968)
56. RATNOFF, D.D. and C. KENZIE :
Estimation of fibrinogen in small samples of plasma.
In : Blood coagulation, hemorrhage and thrombosis.
Grune and Stratton. New York-London (1964)
57. KOLLER, F., A. LOELIGER, P. DUCKERT :
Untersuchungen über einen neuen Gerinnungsfaktor.
Acta haemat. (Basel) 6:1 (1951)
58. BETKE, K. und W. SAVELBERG :
Labor-Methoden des praktischen Arztes.
E. Merck-Darmstadt (1967)

59. BURDETTE, W.J. and E.A. GEHAN :
Planning and analysis of clinical studies.
Springfield 1970
60. HINSHAW, L.B., N.M. JORDAN and J.A. VICK :
Mechanism of histamine release in endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 200:987 (1961)
61. DAVIS, R.B., W.L. BAILEY and N.P. HANSON :
Modifikation of serotonin and histamine release
after *E. coli* endotoxin administration.
Amer. J. Physiol. 205:560 (1963)
62. URBASCHNEK, B. :
Die Bedeutung der histaminsensibilisierenden
Wirkung von Endotoxinen aus gramnegativen Keimen
auf die Zirkulation.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 72:752 (1965)
63. WOODBURY, R.A. and W.F. HAMILTON :
The effect of histamine on the pulmonary pressure
of various animals with and without anaesthesia.
J. Pharmacol. exp. Ther. 71:293 (1941)
64. BUNST, W. und H. JAHN :
Histaminantagonismus und Herzstromkurve.
Arztl. Wschr. 6:29 (1951)
65. CRIEP, L.H. and W.R. RILEY :
Electrocardiographic studies of the effect of
histamine on the cardiac mechanism.
Amer. Heart J. 41:423 (1951)
66. COMBES, J.H., B.V. LINGEN, R.C. STROUD and A. RONCORINI:
Reflex and direct cardiopulmonary effects of
5-OH-trypt-amine (serotonin).
Amer. J. Physiol. 173:379 (1955)
67. GADDUM, J.H., C.O. HESB, A. SILVER and A.A.B. SHAW :
5-hydroxytryptamine. Pharmacological action and
destruction in perfused lungs.
Quart. J. exp. Physiol. (London) 38:255 (1953)
68. BRAUN, K. and S. STERN :
Pulmonary and systemic blood pressure response
to serotonin: role of chemoreceptors.
Amer. J. Physiol. 201:669 (1961)

69. HINSHAW, L.B., Th.E. MERSON, jr., P.F. IANFILTRO
and C.M. BRAKE :
A comparative study of the hemodynamic actions
of histamine and endotoxin.
Amer. J. Physiol. 203:600 (1962)
70. HYLAND, J.W., T.E. PIEMME, S. ALEXANDER, F.W. HAYNES,
G.T. SMITH and L. DEXTER :
Behaviour of pulmonary hypertension produced by
serotonin and emboli.
Amer. J. Physiol. 205:591 (1963)
71. SCHNEIDER, N. :
Zur Pathophysiologie der verschiedenen Schockformen.
Bibl. haemat. (Basel) 16:10 (1963)
72. GELIN, L.-E. :
Hämostorrhoelologische Veränderungen bei Trauma.
Bibl. haemat. (Basel) 16:67 (1963)
73. BUCHBORN, E. :
Schock und Kollaps. In: Schwiegk, H. (Hrsg.)
Handbuch der inneren Medizin, Bd. IX
Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960
74. BRÜNER, H. und K.H. BUTZENLEIGNER :
Über experimentelle Änderungen der Blutmenge.
II. Das Verhalten des Gasstoffwechsels bei Entblutung.
Arch. Kreislaufforsch. 6:34 (1940)
75. CROGELL, J.W. and E.L. SMITH :
Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol. 183:565 (1955)
76. NEUHOF, H., E. GLASER, D. HEY and H.G. LASCH :
Pathophysiologic mechanisms in endotoxin shock
and its therapeutic approaches. In: Shock: bio-
chemical, pharmacological, and clinical aspects.
Plenum Press, New York-London 1970
77. NEUHOF, H., D. HEY, E. GLASER, H. WOLF und H.G. LASCH :
Schocküberwachung durch kontinuierliche Regist-
rierung der Sauerstoffaufnahme und anderer Parameter.
DIN 1973 i. Druck
78. SIMMONS, D.H., J. NICOLOFF, and L.B. GUZZI :
Hyperventilation and respiratory alkalosis as
signs of gramnegative bacteremia.
JAMA 174:2196 (1960)

79. MacLEAN, L.D., W.C. MULLIGAN, A.P.H. McLEAN
and J.H. DUFF :
Patterns of septic shock in man - a detailed
study of 56 patients.
Ann. Surg. 166:543 (1967)
80. WATSON, D.W. and Y.B. KIM :
Immunological aspects of pyrogenic tolerance.
In: Landy, M., W. Braun (eds): Bacterial endotoxins
Rutgers, The State University, New Brunswick, N.J. 1964
81. NEUHOF, H. und Mitarb. :
In Vorbereitung
82. McLEAN, L.D. and M.H. WELL :
Hypotension (shock) in dogs produce with E. coli
endotoxin.
Circ. Res. 4:546 (1956)
83. HILDEBRAND, G.J., J. NG, Y. SEYS and S.H. MADIN :
Differentiation between pathogenetic mechanisms
of early and late phase of endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 210:1451 (1966)
84. LASCH, H.G. :
Pathophysiologie des Endotoxinschocks. In: Zander, J.:
Septischer Abort und bakterieller Schock.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1968
85. BALINT, P. :
Normale und pathologische Physiologie der Niere.
VEB Volk und Gesundheit, Berlin 1969
86. SMITH, H.W. :
The kidney. Structure and function in health
and disease.
Oxford Univ. Press, New York 1955
87. THURAU, K. :
Renal hemodynamics.
Amer. J. Med. 36:698 (1964)
88. KRAMER, K. und P. DEETJEN :
Beziehungen des O_2 -Verbrauches der Niere zu Durch-
blutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des
arteriellen Druckes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270:251 (1960)

89. KRAMER, K. :
Urin-concentrating mechanism. In: Progress in
Nephrology, Peters, G. und F. Poch-Kamel (Hrsg.),
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1969
90. ULLRICH, K.J. und G. PEHLING :
Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch
in der äußeren Markzone der Niere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 267:207 (1958)
91. GERLACH, E., W. BADER und W. SCHWOERER :
Über den Stoffwechsel säurelöslicher Phosphor-
Verbindungen in der Rattenniere. Stationäre
Konzentrationen in Gesamtniere und Nierenrinde
sowie ihre Veränderungen durch Gewebsentnahme,
Ischämie und Ashyxie.
Pflügers Arch. 272:407 (1961)
- DEUTSCHE, B. und E. GERLACH :
Phloetid - Stoffwechsel in der Niere während und
nach Sauerstoffmangel. In: Normale und patholo-
gische Funktionen des Nierentubulus. Ullrich, K.J.
und K. Hierholzer (Hrsg.), Hans Huber Verlag
Bern 1965, p. 189
92. THURAU, K. und K. HIERHOLZER :
Mikropunktionsversuche zur Funktion des juxta-
glomerulären Apparates in der Warablüterniere.
In: Normale und pathologische Funktionen des
Nierentubulus. Ullrich, K.J. und K. Hierholzer
(Hrsg.), Hans Huber Verlag Bern 1965, p. 113
93. THURAU, K., J. SCHNEIDER, K. HIERHOLZER und K. THURAU :
Die juxta-glomeruläre Natriumkonzentration in Ratten-
nieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer
Hypotension.
Pflügers Arch. 287:296 (1966)
94. BIRD, G.G., G.W. KILPATRICK, A.C. LITTLE, R.A. LITTLE
and J.I.S. ROBERTSON :
The assay of renin in single glomeruli in the
normal rabbit and the appearance of the juxta-
glomerular apparatus.
J. Physiol. 176:418 (1965)
95. THURAU, K. und J. SCHNEIDERMANN :
Die Natriumkonzentration an den Macula-densa
Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulum-
filtrat.
Klin. Wschr. 43:410 (1965)

97. SCHNEERMANN, J., F.S. WRIGHT, J.M. DAVIS,
W. v. STACKELBERG and G. GRILL :
Regulation of superficial nephron filtration
rate by tubulo-glomerular feedback.
Pflügers Arch. 318:147 (1970)
98. THURAU, K. :
Renal Na-reabsorption and O₂-uptake in dogs
during hypoxia and hydrochlorothiazide infusion.
Proc. Soc. exp. Med. 106:714 (1961)
99. HINSHAW, L.B., G.M. BRADLEY and C.H. CARLSON :
Effect of endotoxin on renal function in the dog.
Amer. J. Physiol. 196:1127 (1959)
100. EGDAHL, R. :
The differential response of the adrenal cortex
and medulla to bacterial endotoxin.
J. clin. Invest. 38:1120 (1959)
101. ROSENBERG, J.C., R.C. LILLEHEI, W.H. MORAN
and B. ZILBERMANN :
Effect of endotoxin on plasma catecholamines
and serum serotonin.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 102:335 (1959)
102. LASCH, H.G., F. RODRIGUEZ-ERDMANN und H.-J. KRECKE :
Quantitative und qualitative Veränderungen der
Thrombozyten beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66:992 (1960)
103. KLEINMAIER, H., K. GOERGEN, H.G. LASCH, H.J. KRECKE
und A. BOHLE :
Untersuchungen zur Frage der Gerinnungsstörung
beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (sog. genera=
lisiertes Shwartzman-Phänomen) des Kaninchens.
Z. ges. exp. Med. 132:275 (1959)
104. McKAY, D.G. :
Disseminated Intravascular Coagulation.
New York 1965
105. HARDAWAY, R.L., E.A. HUSNI, E.F. GELVLER, H.S. MOYER
and J.W. BURNS :
Endotoxin shock. A manifestation of intravascular
coagulation.
Ann. Surg. 154:791 (1961)
106. ROEB, H.J. :
Microembolism in the pathophysiology of shock.
Angiology 16:405 (1965)

107. NEUHOF, H. und G. KAUFMANN :
Kreislaufveränderungen bei thrombozytenarmen
Kaninchen nach Endotoxin- und Histaminverabreichung.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-forsch. 34:218 (1968)
108. GLASER, E. :
Die Bedeutung der intravaskulären Gerinnung für
funktionelle und morphologische Organschädigungen
unter besonderer Berücksichtigung von Lunge und
Niere bei kontinuierlicher Endotoxin-Infusion.
Habil.-Schrift, Giessen 1973, p. 36
109. KANE, D.J., R.A. GOOD and L. THOMAS :
Histologic studies of the renal lesion in the
generalized Shwartzman phenomenon.
Abstr. Anat. Record 112:349 (1952)
110. McKAY, D.G., and F.J. ROWE :
Effect of bacterial endotoxin on small blood
vessels during the generalized Shwartzman reaction.
Fed. Proc. 18:493 (1959)
111. McKAY, D.G. and J.C. MERRILL :
Vascular changes induced by bacterial endotoxin
during generalized Shwartzman reaction. Effect
of cortisone.
Arch. Path. 69:524 (1960)
112. FUKUDA, F. :
Seasonal variations in endotoxin susceptibility
of rabbits.
Jap. J. Physiol. 13:240 (1963)
113. VEGH, I. and T.G. KOVATS :
Seasonal variations in endotoxin sensitivity.
Immunology 12:455 (1967)
114. GOOD, A.R. and L. THOMAS :
Studies on the generalized Shwartzman reaction.
IV. Prevention of the local and generalized
Shwartzman reactions with heparin.
J. exp. Med. 97:871 (1953)
115. BOHLE, A., H. SITTE und F. MILLER :
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am
Glomerulum des Kaninchens beim generalisierten
Shwartzman-Phänomen.
Verh. dtsh. Ges. Path. 41:126 (1958) Fischer
Verlag Stuttgart 1958

116. HANSSON, R. and H. THYSELL :
Diamine oxydase in blood plasma in some
vertebrates and anodonta cygnea before and
after injection of heparin.
Acta physiol. scand. 74:533 (1968)
117. GLANZMANN, Ch. und I. GLANZMANN-ZAPPEL :
Histaminasefreisetzung beim Kaninchen durch
Heparin, andere Polyanionen und Protamin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 268:434
(1971)

Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Glaser möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung danken.

Herrn Prof. Dr. H. Neuhof gilt mein ganz besonderer Dank, da er mir stets hilfreich sowohl bei den Tierversuchen als auch bei der Auswertung und dem Zusammenschreiben der Ergebnisse zur Seite stand.

Herrn Priv.-Doz Dr. D. Hey möchte ich für die Beurteilung der histologischen Befunde, für die Bereitstellung seines Labors zur Durchführung der gerinnungsanalytischen Untersuchungen und für die sonstige freundliche Zusammenarbeit danken.

Herrn H. Michnacz und Herrn K. Reuter danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit im Labor.

Lebenslauf

Am 30.5.1945 wurde ich als Sohn des Dipl.-Volks-
wirtes Willi Oppermann und seiner Ehefrau Erika
Oppermann, geb. Otto, in Hörden/Harz geboren.

Ich besuchte ab 1951 die Volksschule in Hörden/Harz
und nach dem Umzug der Familie im Februar 1952
nach Wiesbaden dann die Volksschule an der Lorcher
Straße in Wiesbaden. Ostern 1955 wurde ich Schüler
des Gutenberg-Gymnasiums in Wiesbaden. Mit dem
Abschluß der Mittleren Reife, Ostern 1962, wechselte
ich in den naturwissenschaftlichen Zweig der Leibniz-
Schule, Wiesbaden, wo ich am 16.2.1965 die Reifeprüfung
bestand.

Vom 1.4.1965 - 30.3.1967 leistete ich einen zweijährigen
Wehrdienst ab, als dem ich als Leutnant der Reserve
entlassen wurde.

Im Sommersemester 1967 begann ich mein Studium an
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz in der
Fachrichtung Biologie. Auf Grund einer bestandenen
Umschreibeprüfung am Ende des Sommersemesters 1967
konnte ich unter Anerkennung des Sommersemesters 1967
in die Medizinische Fakultät wechseln. Das Vorphysikum
bestand ich im März 1968 und das Physikum im Oktober
1969. Nach dem Physikum wechselte ich an die Justus
Liebig-Universität Giessen, wo ich am 4.1.1973 das medi-
zinische Staatsexamen beendete.

Vom 19.2.1973 - 18.8.1973 arbeitete ich als Medizinal-
assistent an der Medizinischen Klinik Giessen. Seit dem
1.10. 1973 bin ich als Medizinalassistent an der Chirur-
gischen Abteilung des Heilig-Geist-Krankenhauses in
Hagen-Haspe beschäftigt. Am 31.3.1974 werde ich meine
Ausbildung als Medizinalassistent abschließen.

